

Contribution à l'Etude
du
Traitement du Syndrome Parkinsonien
post-encéphalitique
par
l'Aminoxyde de Scopolamine
(Génoscopolamine)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 15 Décembre 1927.

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean LADOS

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 7 Juillet 1902 à BELLEY (Ain)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

1927

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT DU SYNDROME
PARKINSONNIEN POST-ENCÉPHALITIQUE
PAR L'AMINOXYDE DE SCOPOLAMINE
(GÉNOSCOLAMINE)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Contribution à l'Etude
du
Traitement du Syndrome Parkinsonien
post-encéphalitique
par
l'Aminoxyde de Scopolamine
(Génoscopolamine)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 15 Décembre 1927.

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Jean LADOS

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 7 Juillet 1902 à BELLEY (Ain)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

—
1927

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire M. L. HUGOUNENQ.
Doyen M. J. LEPINE.
Assesseur M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, BARD, LANNOIS.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC.
Cliniques chirurgicales	PAVIOT.
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER.
Clinique ophtalmologique	BERARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET.
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND.
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD.
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	ROCHET.
Chimie biologique et médicale	NOVE-JOSSERAND.
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET.
Matière médicale et Botanique	HUGOUNENQ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL.
Anatomie	BRETIN.
Histologie	GUIART.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie Interne	POLICARD.
Pathologie et Thérapeutiques générales	DOYON.
Anatomie pathologique	X.
Chirurgie opératoire	CADE.
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	X.
Médecine légale	PATEL.
Hygiène	ARLOING (F.).
Thérapeutique, hydrologie et climatologie	ETIENNE MARTIN.
Pharmacie	COURMONT (P.).
	SAVY.
	LEULIER.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS.
— — — Prépédeutique de gynécologie	CONDAMIN.
— — — Chimie minérale	BARRAL.
— — — Urologie	GAYET.

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER.
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER.
Stomatologie	TELLIER.

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GARIN.	ROUBIER.	DUNET.	DUFOURT.
TRILLAT.	FAVRE.	CHALIER (André).	GABRIELLE.
SARVONAT.	BONNET.	CHALIER (Joseph).	MANCEAU.
FLORENCE (G.).	RHENTER.	NOEL.	MARTIN (Joseph).
ROCHAUX.	MAZEL.	CHEVALLIER.	ROCHET (Ph.).
CORDIER (V.).	SANTY.	DUMAS.	WERTHEIMER.
		DEVIC.	

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. LÉPINE, président ; PIERY, assesseur
DUMAS et DEVIC, agrégés.



La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON ONCLE
LE COMMANDANT HENRI THOLLON

Mort au Champ d'honneur.

Son absence en ce jour nous est particulièrement douloureuse. Que ce travail soit pour lui l'expression de notre pieux souvenir.

A LA MÉMOIRE DE MON REGRETTÉ GRAND-PÈRE

A MA GRAND'MÈRE

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Faible témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon infinie tendresse.

A MON FRÈRE

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN LEPINE
*Doyen de la Faculté de Médecine et de Pharmacie,
Professeur de Clinique Neuro-Psychiatrique
Chevalier de la Légion d'honneur.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MICHEL POLONOVSKY
*Professeur de Chimie organique et biologique
à la Faculté de Médecine de Lille.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUMAS

*Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR BERIEL

*Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'honneur.*

A MESSIEURS LES MEMBRES DE MON JURY DE THÈSE

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

A MES MAÎTRES ET A MES CHEFS
DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU TRAITEMENT DU SYNDROME
PARKINSONNIEN POST-ENCÉPHALITIQUE
PAR L'AMINOXYDE DE SCOPOLAMINE
(GÉNOSCOPOLAMINE)

Introduction

Depuis la connaissance de l'encéphalite léthargique, la Maladie de Parkinson apparut sous un tout autre jour. En même temps, la fréquence des syndromes parkinsoniens, qui firent suite à la névraxite épidémique, ouvrit un nouveau chapitre à la pathologie et par suite à la thérapeutique. Nombreux à cette époque furent les praticiens qui se trouvèrent en face de problèmes angoissants et toujours délicats à résoudre.

De là les multiples recherches thérapeutiques qui furent faites dans le but de soulager ces malades, véritables infirmes que l'encéphalite avait laissés tremblants, rigides et soudés.

L'allure progressive et la tendance à la chronicité du syndrome parkinsonien en font une des plus redoutables complications si on le compare aux autres séquelles de l'encéphalite épidémique, qui, elles,

sont généralement fugaces et régressent assez facilement.

Aussi le praticien a-t-il dû souvent s'avouer vaincu devant un mal si tenace après avoir utilisé toutes les ressources pourtant si variées de son art. Parfois une amélioration passagère lui redonnait espoir, mais rapidement l'effet thérapeutique se trouvait épuisé et, de nouveau, le médecin se sentait impuissant à lutter contre le mal.

Durant nos études médicales nous avons eu très souvent l'occasion d'examiner des parkinsoniens post-encéphalitiques, aussi nous a-t-il semblé intéressant d'étudier sur ces malades l'action d'un nouveau médicament, l'aminoxyde de scopolamine (génoscopolamine du Professeur POLONOVSKI).

Que M. le Professeur LÉPINE veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance pour l'accueil si bienveillant que nous avons toujours reçu dans son service, qu'il daigne agréer nos respectueux remerciements pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre thèse.

Que M. le Professeur agrégé du Val-de-Grâce ROQUIER soit assuré de notre profonde gratitude pour le précieux enseignement qu'il nous a donné; il a bien voulu nous guider dans le dédale si complexe de la pathologie nerveuse, s'intéresser à notre travail et nous a toujours accueilli avec son amabilité coutumière dans son service de l'Hôpital militaire Desgenettes.

M. le Professeur agrégé DUMAS et M. le Docteur BÉRIEL en nous ouvrant les portes de leurs services

hospitaliers nous ont permis d'observer et de traiter différents malades dont les observations font l'objet de notre thèse; qu'ils veuillent bien recevoir l'assurance de notre profonde reconnaissance.

Nous remercions M. le Professeur POLONOVSKI qui s'est tenu à notre disposition pour nous aider dans la partie chimique de notre thèse et a été pour nous un guide précieux et sûr dans l'élaboration de ce modeste travail.

Le plan de ce travail est le suivant :

Chapitre I. — Histoire clinique de la question : 1° de Parkinson jusqu'en 1917; 2° de 1917 à l'époque actuelle.

Chapitre II. — Symptômes et diagnostic du syndrome parkinsonien post-encéphalitique.

Chapitre III. — Thérapeutique du syndrome parkinsonien : 1° traitement au cours de l'encéphalite; 2° traitement du syndrome par les agents médicamenteux et par les agents physiques.

Chapitre IV. — Traitement par la génoscopolamine : 1° historique; 2° étude clinique; 3° étude pharmacodynamique; 4° posologie et mode d'administration.

Chapitre V. — Observations.

Conclusions.

Bibliographie.

CHAPITRE PREMIER

Historique

C'est à un médecin anglais, JAMES PARKINSON, que revient l'honneur d'avoir, le premier, clairement décrit la maladie qui porte son nom.

En effet, en 1817, dans un mémoire intitulé : *Essay on the shaking palsy*, Parkinson a tracé la symptomatologie d'une affection qui est évidemment la paralysie agitante.

Son mémoire passa longtemps inaperçu, et ce n'est qu'avec CHARCOT qu'un hommage lui fut rendu et que le terme de Maladie de Parkinson remplaça le terme impropre de paralysie agitante.

Depuis, de nombreux travaux furent consacrés à l'étude de ce syndrome. En France, c'est GERMAIN SÉE qui signale pour la première fois dans son mémoire sur la chorée en 1850 la Maladie de Parkinson et s'efforce de la séparer de la danse de Saint-Guy; en 1859, TROUSSEAU, dans ses leçons cliniques

à l'Hôtel-Dieu, en étudiant la chorée, s'occupa de la paralysie agitante et en décrivit les principaux symptômes.

En Angleterre, les travaux les plus connus furent ceux de STOKES, GRAVES, REYNOLDS; en Allemagne, ROMBERG, COHN, KOLLER. Mais malgré ces nombreux travaux dont nous ne citons que les principaux, la paralysie agitante reste encore cliniquement bien obscure.

L'année 1862 marque dans l'histoire de la Maladie de Parkinson une phase nouvelle et importante. CHARCOT et VULPIAN publient un mémoire où l'histoire de la maladie est tracée de main de maître, et où la plupart des observations connues sont analysées avec le plus grand soin.

En 1867, sous l'inspiration de Charcot, ORDENSTEIN consacre sa thèse inaugurale à l'étude de la paralysie agitante et de la sclérose en plaques et cherche à établir le diagnostic différentiel entre ces deux affections qui souvent encore étaient confondues en clinique.

Dès cette époque, l'histoire clinique est achevée et la Maladie de Parkinson trouve droit de cité dans les livres classiques. Il reste cependant une grosse lacune : on ignore tout ce qui a trait à son étiologie, anatomo-pathologie, pathogénie et thérapeutique.

L'épidémie récente d'encéphalite épidémique vint remettre en cause l'étiologie de la Maladie de Parkinson et montra la part importante qui revient à l'infection dans l'apparition du syndrome parkinsonien.

ECONOMO le premier décrivit, en 1917, chez une jeune fille atteinte d'encéphalite « un aspect spécial rappelant celui des parkinsoniens », aspect qui a retenu son attention.

En Angleterre, dans le courant de l'année 1918, BUZZARD, BATTEN, HALL, SMITH, WEBER, WILSON, en fournissent quelques observations. En France, MM. PIERRE MARIE et CHAUFFARD en publient chacun un cas.

Peu de temps après, en novembre 1918, PIERRE MARIE et Mlle LÉVY notent chez deux de leurs malades « une raideur généralisée et une fixité parkinsonnienne du regard et de la face » ; l'un de ces malades fut suivi pendant plus d'un an et ils assistèrent à l'augmentation progressive de cette raideur.

En 1920, SICARD et BOLLAK (*Soc. Méd. Hôp.*, 20 fév. 1920), CLAUDE (*Soc. Méd. de Bordeaux*, février 1920), DUBOURG et du COQUET (*Gaz. hebd. Soc. Méd. de Bordeaux*, février 1920), PIERRE MARIE (*Rev. neuro.*, 1920, n° 6, p. 513), étudient également les attitudes figées et la forme myotonique de l'encéphalite, pouvant aboutir au syndrome parkinsonien.

En 1921, SOUQUES dans son rapport au Congrès de neurologie, rattache au même syndrome morbide la Maladie de Parkinson essentielle et le syndrome post-encéphalitique, il considère la paralysie agitante comme étant « une exagération de la réaction des muscles antagonistes ».

A la même date, WILSON, MARINESCO, étudient la physio-pathologie du syndrome (*Rev. neuro.*, 1921, p. 609 et p. 620).

En 1923, FOIX étudie les réflexes de posture (*Rev. neuro*, 1923, p. 449). Deux ans plus tard, M. FROMENT étudie l'état dysbasique des parkinsoniens.

Depuis cette époque, les cas de syndrome parkinsonien publiés sont si nombreux qu'il nous a été impossible de les consulter tous. Aussi avons-nous fait un large emprunt au rapport de SOUQUES à la réunion annuelle de la Société de neurologie de Paris en 1921 et aux remarquables travaux plus récents de M. FROMENT, à Lyon, sur le syndrome parkinsonien.

Quant à l'histoire anatomo-pathologique et pathogénique du syndrome parkinsonien, nous ne pouvons l'ébaucher sans sortir du cadre que nous nous sommes assigné.

CHAPITRE II

Symptômes et diagnostic du syndrome parkinsonien

Le syndrome parkinsonien peut apparaître après une atteinte d'encéphalite sous des formes variables qui s'accompagnent d'une impotence plus ou moins marquée.

Dans certains cas, le syndrome apparaît d'emblée au cours de l'encéphalite aiguë, mais le plus souvent il s'installe progressivement et ce n'est que dans la convalescence ou un ou deux ans plus tard que le malade voit apparaître un des symptômes de la maladie.

Dans d'autres cas, c'est le symptôme d'une rechute d'encéphalite, surtout chez les femmes enceintes.

D'après différentes statistiques, le syndrome post-encéphalitique est assez fréquent. BING donne un pourcentage de 80 %, SICARD note un syndrome parkinsonien dans la moitié des cas après avoir observé soixante malades.

Ce syndrome peut apparaître après toutes les formes de l'encéphalite. Parfois on ne retrouve dans les anamnétiques des malades qu'une vague atteinte grippale, avec hypersomnie, mais le plus souvent il s'agit d'encéphalite assez nette accompagnée de troubles oculaires, de léthargie et de fièvre.

Le syndrome parkinsonien une fois constitué on est frappé surtout par la prédominance de deux symptômes : la rigidité et le tremblement.

La rigidité souvent très accentuée, typique, qui atteint le malade dans toutes ses fonctions motrices et le fige en un facies particulier, entraînant les troubles de la marche et la perte des mouvements automatiques et associés.

L'étude du tremblement nous retiendra moins longtemps, bien que ses caractères aient suscité de nombreuses discussions.

Nous décrirons tout d'abord le malade dans son aspect, dans ses mouvements, dans son tremblement, puis nous étudierons quelques symptômes accessoires d'ordre neurologique et d'ordre général.

Dans cette étude, nous distinguerons deux périodes :

1° La période de début et le mode d'apparition des symptômes.

2° La période de confirmation où le malade se présente avec son facies, son habitus et ses troubles classiques.

La maladie débute le plus souvent insidieusement, aussi le diagnostic n'est-il posé formellement que plusieurs mois ou plusieurs années après le début

des troubles. « Autant il est facile de faire un diagnostic du syndrome à la période de confirmation, autant il est délicat de prévoir chez un malade qui se sent moins souple, moins habile qu'autrefois, l'évolution parkinsonienne de ces symptômes. »

L'affection peut débiter par un des cinq grands symptômes qui la caractérisent : asthénie, rigidité, tremblement, douleurs, modifications et troubles du caractère.

M. JUSTER a fait une étude remarquable des symptômes de début de la Maladie de Parkinson (*Presse Médicale*, 1927, p. 548), aussi lui avons-nous emprunté les grandes lignes de cette partie de notre travail.

Le malade vient le plus souvent consulter non parce qu'il se sent raide, mais parce qu'il a remarqué qu'il est moins habile dans son travail. Il éprouve une sensation de lourdeur des membres qui l'inquiète. Il lui semble que sa force musculaire l'abandonne progressivement, sensation purement subjective, car le dynamomètre à cette époque n'enregistre aucune diminution notable. De plus, le malade se plaint de courbature plus ou moins vague.

A cette même période, cependant, un examen de la motricité passive pourra faire apprécier un certain degré de raideur d'un membre et parfois permettra de percevoir le phénomène de la roue dentée de Nègro.

Pour mettre en évidence la rigidité parkinsonienne, JUSTER utilise les tests suivants :

1° Mobilisation passive d'une articulation : Si chez un sujet normal on mobilise passivement une articu-

lation de 30 à 50 fois, les mouvements se font toujours avec la même amplitude et la même facilité. Au contraire, chez le parkinsonien, cette mobilisation passive demande une force très variable à quelques secondes d'intervalle. La rigidité parkinsonienne est donc très variable.

M. le Professeur FROMENT a remarquablement étudié ces variations de tonus qui, pour lui, seraient dues aux changements de l'attitude du malade : « Le parkinsonien est avant tout un dystasique, il se raidit parce qu'il est obligé de faire appel de manière semi-permanente au mécanisme de stabilisation de renfort. Et ceci en raison de perturbation entraînant une déficience du tonus de sa musculature. »

2° Racourcissement apparent du membre parkinsonien, les deux membres étant étendus parallèlement et au maximum.

3° Difficulté dans l'exécution de certains mouvements : au bras : pronation et supination ; à la jambe : abduction du pied, extension du pied sur la jambe avec flexion plantaire des orteils.

4° Diminution ou absence des oscillations de la canne tenue d'une main par le sujet comme s'il portait un cierge. Ce symptôme se rattache à la perte des mouvements automatiques et associés, signe devenu classique grâce aux travaux de M. SOUQUES.

En dehors de la rigidité, le tremblement constitue un second symptôme très important. Il peut être si discret et si menu pendant de longs jours que seul le médecin le découvre. Dans les cas frustes, il est plus senti que vu.

C'est un tremblement de repos qu'exagèrent l'effort, la fatigue, les émotions, ainsi que certaines positions fatigantes et anormales. Souvent il est intermittent, n'apparaissant qu'à certaines heures du jour. Il peut rester longtemps localisé aux extrémités.

A côté de ces phénomènes objectifs, rigidité et tremblement, les douleurs viennent constituer un autre symptôme important. Elles ont été remarquablement étudiées par M. SOUQUES. Comme ce dernier l'a indiqué : « Il y a deux espèces de troubles de la sensibilité qu'il importe de distinguer. Il s'agit tantôt de sensation de fatigue, d'engourdissement, de fourmillements, tantôt de véritables douleurs. » Ces douleurs sont présentes « dans 1/6 des cas », survenant surtout par crises, les unes, dit M. JUSTER, que nous appellerons volontiers ostéo-articulaires », les autres « que nous nommerons douleurs neuro-vasculo-sympathiques », parce que souvent associées à des troubles vaso-moteurs. Un caractère curieux de ces douleurs est la difficulté éprouvée par le malade à les **décrire**.

Elles ont une grande importance pour le diagnostic précoce du syndrome parkinsonien, car, comme le dit M. SOUQUES, « les douleurs chez les parkinsoniens précèdent ordinairement le début apparent de la maladie ».

A cette période prodromique, presque tous les parkinsoniens ont des modifications du caractère qui sont presque pathognomoniques : susceptibilité plus grande, anxiété morbide, tristesse sans cause, for-

ment en général le fond du caractère parkinsonien.

En dehors des tests cités par M. JUSTER, il en est un décrit et appelé par M. ROUQUIER « signe de la fesse » qui permet de mettre en évidence l'hyperexcitabilité idio-musculaire extra-pyramidale si fréquente au cours des états parkinsoniens.

« C'est au niveau des muscles fessiers qu'il est le plus facile de la mettre en évidence en provoquant la contraction soit avec le marteau à réflexe ou mieux encore avec le doigt. Il est bon de percuter à plusieurs reprises, l'hyperexcitabilité ne se montrant parfois nettement qu'après un certain nombre d'excitations successives. A la sensation visuelle, quand on percute avec le doigt, se superpose la sensation tactile; d'une part, on voit les muscles fessiers se contracter plus vite d'un côté que de l'autre; d'autre part, le doigt est plus brusquement refoulé du côté le plus excitable, comme par un ballon élastique qui se durcirait sous la main. »

Pour que ce signe puisse être recherché il est nécessaire que le syndrome soit localisé à une seule moitié du corps ou bien qu'il prédomine nettement d'un côté.

La période de début du syndrome parkinsonien a une durée variable. Elle est courte dans la majorité des cas, mais on ne peut guère la délimiter nettement. A la période de maladie confirmée, au moins dans les observations les plus caractéristiques, tous les signes cardinaux du syndrome et même les signes accessoires peuvent être retrouvés.

A cette période, « la simple inspection montre tous

les traits du malade contractés de façon à lui mouler un masque spécial, étonné, anxieux et défiant. La face est très souvent inexpressive, les traits immobiles comme « figés dans la cire ». Les paupières ne clignent pas. Souvent la bouche entr'ouverte laisse continuellement couler la salive. Quand le malade parle, les lèvres remuent à peine, la langue se meut difficilement, il en résulte une voix monotone, traînante, toute particulière. Le malade semble impassible, car il ne peut qu'ébaucher les jeux normaux de la physionomie. La mastication elle-même est troublée et la déglutition difficile. »

La sialorrhée constitue un signe important du syndrome parkinsonien et une infirmité très gênante pour le malade.

Contrastant avec l'expression stupide de la face, le regard est vivant et expressif. Les yeux paraissent fixes, il est vrai, mais ils peuvent se mouvoir de tous côtés, leur mobilité contraste avec l'immobilité de la tête, et « cette dissociation de mouvements physiologiquement conjugués forme une opposition étrange ».

L'attitude générale paraît soudée, figée. La marche se fait à petits pas, les genoux rapprochés et légèrement fléchis, les bras collés au tronc, les avants-bras en demi-flexion, la main et les doigts fléchis, la tête est portée en avant, le menton reposant sur la poitrine.

Les mouvements automatiques font à peu près complètement défaut au repos, les mouvements associés manquent toujours. Pendant la marche, le ma-

lade n'a aucun balancement du bras ; légèrement penché en avant, il avance tout d'une pièce « comme si les articulations du rachis étaient soudées ». Le phénomène de la festonation n'est pas exceptionnel et l'on voit quelquefois les malades « courir après leur centre de gravité ». Ce qui est le plus fréquent c'est l'immobilité du tronc, son déplacement en masse lorsque le malade se retourne, mais la démarche à petits pas ou la chute en avant sont exceptionnelles. La rétropulsion spontanée ou provoquée est par contre très fréquente.

Les mouvements volontaires sont remarquablement lents et fatigants, ce sont les « visqueux moteurs » dont a parlé VERGER, l'exécution du mouvement se produit avec un retard important.

Derrière le masque impassible, inexpressif, le raisonnement est juste, le jugement est sain, l'esprit vif, la mémoire intacte. Généralement, on ne note pas de troubles psychiques graves sauf, semble-t-il, chez des sujets prédisposés (J. LÉPINE). Le plus souvent, les malades sont tristes, ils souffrent moralement, surtout du trouble considérable apporté à leur vie, trouble qui fait d'eux de véritables infirmes à la charge de leur famille. Parfois cependant on note chez ces sujets une certaine bradypsychie que l'on pourrait sans doute rattacher à la difficulté et à la lenteur que met le malade à s'exprimer. :

L'examen neurologique de ces malades montre tout d'abord une hypertonie assez considérable et on recherche généralement avec succès les nombreux tests de cette rigidité : roue dentée de Negro, test du

poignet figé de Froment, exagération des réflexes de postures de Foix et Thevenard.

Les réflexes tendineux sont généralement vifs sinon exagérés. Les réflexes cutanés ne sont pas modifiés. Le cutané plantaire en particulier est toujours normal en flexion.

Les troubles de la sensibilité subjective manquent souvent, les phénomènes douloureux notés au moment où s'installe la rigidité disparaissent souvent au moment où celle-ci est établie.

Les troubles de la sensibilité objective manquent généralement. Parfois cependant ces malades éprouvent des « impatiences musculaires » qui leur créent un perpétuel besoin de déplacement (CHARCOT). Un des symptômes très fréquent à cette période et d'un haut intérêt est le tremblement.

Celui-ci a été décrit magistralement par PIERRE MARIE et Mlle LÉVY dans le syndrome excito-moteur. Souvent on retrouve le tremblement classique : oscillations régulières, de petite amplitude synchrone pour tous les groupes musculaires atteints. Aux membres supérieurs, le tremblement rythmique du pouce et de l'index peut-être rencontré dans les cas accentués et réalise alors le mouvement de rouler une cigarette ou de compter de la monnaie.

Aux membres inférieurs, le tremblement peut-être invisible et pour le percevoir nettement il est alors nécessaire de poser ses mains à plat sur les cuisses du malade pour sentir la vibration caractéristique. Au pied, le tremblement détermine ordinairement le mouvement de pédale.

Dans d'autres cas, le tremblement est fait de simples mouvements plus ou moins rapides ou fugaces localisés souvent à la face, en particulier au menton, à la paupière inférieure, à la lèvre supérieure. La langue elle-même est animée de fines trémulations.

Le tremblement peut être localisé à un segment de membre ou à sa totalité, parfois à la moitié du corps.

Dans beaucoup de cas, il n'est pas continu, il survient par instants, sous l'influence de la fatigue ou d'une émotion.

Lorsqu'il est permanent, il est incontestablement influencé par différents facteurs, en particulier par les mouvements volontaires, le froid et l'émotion.

Il prend alors quelquefois la forme du tremblement intentionnel paroxystique bien décrit par GOWERS et SICARD.

Mais le plus souvent le mouvement volontaire, sans le supprimer, l'atténue beaucoup.

On note souvent chez les parkinsoniens certains troubles vaso-moteurs : ils sont parfois sujets à des bouffées de chaleur survenant sans motif, d'autres sont affligés par une transpiration abondante, d'autres enfin ont de la cryesthésie.

Devant cette symptomatologie, si particulière lorsqu'elle se trouve au complet chez un malade, le diagnostic est certes facile. Mais à la période de début, ces malades peuvent être pris pour des pithiatiques, étant donné que souvent l'examen neurologique se montre à peu près complètement négatif. Aussi le

médecin devra-t-il toujours rechercher avec soin les différents tests de début du syndrome.

En effet, ce n'est guère qu'à cette période que le praticien pourra avoir quelques difficultés à établir son diagnostic.

Quand le syndrome est encore limité à une moitié du corps, il sera néanmoins facile de le différencier d'une simple hémiplégie par le mode de début différent et surtout par les signes pyramidaux que l'on trouve dans cette affection. De plus, la rigidité du parkinsonien est toute différente de la contracture de l'hémiplegique.

Lorsque le tremblement domine, il sera facile, de par ses caractères particuliers, de le différencier des divers tremblements, basedowien, émotif et toxiques. Par contre, il sera parfois délicat de le distinguer du tremblement intentionnel de la sclérose en plaques, mais là encore les signes concomitants feront le diagnostic.

Celui-ci sera à faire, dans les cas où la rigidité existe isolée, avec la paralysie des états lacunaires et des pseudo-bulbaires; mais, ici encore, la constatation du signe de Babinsky, le rire et le pleurer spasmodiques, la présence de plusieurs ictus dans les antécédents aideront le praticien à se prononcer.

Parfois, on peut penser au rhumatisme chronique, surtout lorsque le malade présente des déformations accusées au niveau des extrémités, mais l'absence de tuméfaction, d'ankylose et la radiographie aidée des symptômes concomitants trancheront le différend.

A l'heure actuelle, on a tendance à rapporter au même syndrome morbide la Maladie de Parkinson essentielle et le syndrome parkinsonien post-encéphalitique. Seule, l'étiologie serait différente et tout au plus constaterait-on dans ce dernier une fréquence plus grande des troubles vaso-moteurs, des douleurs et des troubles oculaires.

La distinction reprendra peut-être son importance le jour où sera trouvé la médication spécifique de l'encéphalite épidémique, car actuellement tous les neurologistes sont d'accord pour considérer le syndrome post-encéphalitique comme une forme prolongée de l'encéphalite, forme dont l'évolution chronique se ferait par poussées.

CHAPITRE III

Thérapeutique du syndrome parkinsonien post-encéphalitique par les agents physiques et les agents médicamenteux

La fréquence de l'apparition du syndrome parkinsonien, soit au cours de l'encéphalite aiguë, soit comme séquelle de cette dernière, fut à la base de nombreuses recherches thérapeutiques.

Tour à tour, les différentes conceptions du syndrome entraînèrent des essais thérapeutiques étiologiques nouveaux. Ceux-ci demeurèrent vains et l'on dut, impuissant à guérir, se contenter de soulager ces malades souvent jeunes, par une médication symptomatique.

Une thérapeutique judicieuse fut celle qui s'attaqua à l'encéphalite épidémique et dont le but était ainsi de préserver le malade des séquelles terribles de la maladie. Or, au moment de l'apparition de l'encéphalite en France, la surprise ne permit qu'une

médication symptomatique : on appliqua à l'encéphalite les antithermiques, les toniques du système nerveux et les toniques généraux.

Mais rapidement, devant l'échec de ces médications, le clinicien s'adressa à la sérothérapie. LAUBIE injecte du sérum antitétanique dans le canal rachidien d'un malade et en retire de bons résultats.

Lorsque dans la suite LOEWE et STRAUSS, HARVIER, LEVADITI, NETTER, montrèrent l'existence d'un virus filtrant dans l'encéphalite et qu'ils réussirent à l'inoculer au singe et au lapin, l'espoir naquit de trouver enfin une médication spécifique.

C'est dans ce but que SICARD traita, sans succès du reste, ses malades atteints d'encéphalite épidémique par des injections de sérum de convalescents.

L'autohémothérapie dans les mains de M. le Professeur MOURIQUAND, de Bourges, et MARCANDIER, ne donna pas plus de résultats.

Le premier, M. le Professeur PIC eut le mérite de reconnaître tout l'avantage que l'on devait retirer de la pratique de l'abcès de fixation dans l'encéphalite épidémique. Bientôt après, NETTER publiait les résultats heureux qu'il avait obtenus par cette méthode et il ne tarda pas à généraliser la méthode de Fochier à tous les cas d'encéphalite épidémique diagnostiquée.

A côté de la méthode de Fochier, il ne faut pas négliger l'urotropine que l'on administre, soit par la bouche, soit par voie intraveineuse.

Le jaborandi et la pilocarpine ont été essayés par

NETTER dans le but de favoriser l'élimination du virus par la salive.

L'asthénie a été combattue par l'adrénaline per os (NETTER), ou en injections intraveineuses (PIC).

Lorsque le syndrome parkinsonien est établi, nous n'avons à notre disposition qu'une thérapeutique symptomatique. Celle-ci est d'ordre médicamenteux ou d'ordre physique.

La médication par les moyens physiques, si elle ne se montre pas très active, ne comporte pas du moins d'inconvénients.

L'électricité, sous forme de courants statiques ou de haute fréquence, a rarement donné des résultats satisfaisants.

M. le Professeur PIC a obtenu de bons résultats de l'hydrothérapie chaude (37°-40°) en cas d'agitation cérébrale, de délire ou de douleurs à allure névritique.

De plus celle-ci apporte une sédation et une détente réelle du tremblement et de la rigidité musculaire pendant plusieurs heures et facilite le sommeil, si souvent troublé chez les parkinsoniens.

D'autre part, une séance quotidienne, le matin, de mobilisation des jointures et de massage général, assouplit les articulations et les muscles rigides. Contre les impatiences musculaires et les besoins de déplacement, il est utile de fléchir et d'étendre les membres, de lever et d'asseoir le malade, de le promener. Dans cet ordre d'idées, le fauteuil trépidant de Charcot peut rendre des services; certains mala-

des se trouvent soulagés momentanément, tandis que d'autres n'en tirent aucun bénéfice.

Quant au traitement chirurgical, tenté autrefois par BERGER et WESTPHAL sous la forme d'élongation des nerfs et plus récemment par LERICHE sous la forme de la radicotomie, outre qu'il constitue une opération dangereuse, semble voué à l'insuccès, attendu que l'hypertonie du syndrome parkinsonien ne semble pas avoir son origine dans une stimulation périphérique.

Lorsqu'on passe en revue les différents médicaments essayés dans le syndrome parkinsonien, on est étonné d'y voir figurer la plupart des médicaments utilisés en thérapeutique neurologique et c'est bien là, semble-t-il, une preuve de l'inefficacité du plus grand nombre.

ALQUIER employa successivement l'opothérapie thyroïdienne et parathyroïdienne sans en tirer de résultats satisfaisants. L'opothérapie hypophysaire échoua de même.

SOUQUES obtint des résultats médiocres avec le gardénal : celui-ci procure aux malades un sommeil qui les repose, mais, par contre, il les déprime sérieusement.

Contre la rigidité parkinsonienne, SICARD, LHERMITTE et QUESNEL, BELARMINO-RODRIGUEZ conseillèrent les arsénicaux à hautes doses (cacodylate de soude, arrhénal). SOUQUES n'obtint par cette méthode aucun résultat appréciable; d'autre part, plusieurs de ses malades présentèrent des phénomènes d'intoxication nette, caractérisée par une excitation cérébrale assez marquée.

L'arsenic administré à doses moins élevées semble avoir donné des résultats plus satisfaisants à MATIVA et VAN GEHUCHTEN. Mais, parmi tous les médicaments utilisés, il en est une catégorie dont l'action sur les différents symptômes du syndrome parkinsonien est indiscutable et remarquable : ce sont les alcaloïdes des solanées (Jusquiame, Belladone, Datura).

Les plus actifs sont incontestablement : la scopolamine, plus connue actuellement sous son nom anglais (hyoscine), ensuite l'hyosciamine, la duboisine, l'atropine.

Parmi ceux-ci, il faut placer en première ligne la scopolamine. Celle-ci a fait l'objet de nombreux travaux. Elle a été particulièrement bien étudiée par BRUCE, ERB, VERGEZ-HONTA, LEMOINE, LAFON, ce dernier dans sa thèse inaugurale, et, très récemment, l'action dynamogénique de l'hyoscine a fait l'objet d'études spéciales de M. le Professeur FROMENT qui inspira sur ce sujet la thèse de JUILLARD.

Après la scopolamine, le datura, médicament très en vogue actuellement, semble bien se montrer le plus efficace. Il a été utilisé par MM. LAIGNEL-LAVASTINE et VALENCE et leur a donné de bons résultats. M. JUSTER de même l'emploie avec succès sous forme de poudre.

Les alcaloïdes totaux de la belladone expérimentés par BOURGEOT ont donné des résultats satisfaisants mais inconstants.

En résumé, les alcaloïdes des solanées se montrent très efficaces dans le traitement symptomatique du

syndrome parkinsonien, mais à côté de leur efficacité ils ont l'inconvénient de se montrer très toxiques. Il faut pour chacun d'eux tâter prudemment la susceptibilité du malade.

C'est ainsi que SOUQUES, dans son rapport sur les syndromes parkinsoniens à la Société de Neurologie, écrivait en 1921 : « Il faut savoir que la scopolamine n'est pas sans inconvénients, aussi est-il prudent de surveiller le médicament de très près, de ne pas dépasser 1 mmgr. par jour, et de le suspendre de temps en temps » ; et plus loin : « L'accoutumance, du reste, survenant assez vite, il faut augmenter la dose et on risque alors de provoquer des phénomènes d'intoxication fâcheux : vertiges, prostration, obnubilation de la conscience. On peut être obligé de suspendre et même de cesser définitivement la scopolamine, vu la longue durée de la maladie et le danger de monter jusqu'à des doses élevées. »

CHAPITRE IV

Traitement par la Génoscopamine

1. — *Etude chimique de la Génoscopamine*

La génoscopamine, décrite pour la première fois (1) par MM. Maz et Michel Potosovsky en 1925, est le N oxyde de l'isopolamine. Elle appartient donc par sa fonction chimique au groupe des aminoxydes des alcaloïdes, qui ont fait l'objet d'une longue étude de ces deux auteurs (2). Nous ne pouvons ici que résumer l'ensemble de ces travaux.

La fonction aminoxyde, étudiée tout d'abord par Wolleraux (3) en série hétérocyclique azotée, puis en série aliphatique et aromatique est caractérisée

par le groupement fonctionnel
$$\begin{array}{c} \text{R} \\ | \\ \text{R} \rightarrow \text{N} = \text{O} \\ | \\ \text{R}'' \end{array}$$

(1) Comptes rendus Acad. des Sciences 1925 p. 1755. Sur les aminoxydes du groupe isopane.

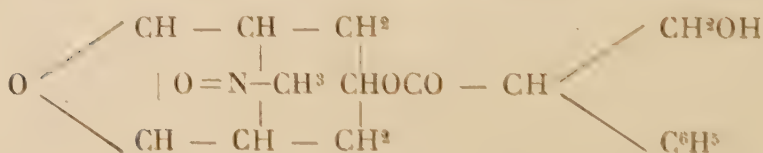
(2) Maz et Michel Potosovsky : sur les aminoxydes des alcaloïdes (Bulletin de la Société de Chimie t. 49, 1923 pour 1927 — t. 50, 1924 p. 102, 103, 129. Comptes rendus Acad. des Sciences 1927 p. 35, 47).

(3) D. ch. ges 1895 t. 28 p. 1459.

Elle se rattache donc aux bases tertiaires, dont elle peut être considérée comme un dérivé quaternaire de nature un peu particulière.

Toutes les bases tertiaires et en particulier celles dans lesquelles l'azote fait partie d'un noyau hydré, pyrrolidique, pipéridique, tétrahydroquinoléique ou tétrahydroisoquinoléique sont susceptibles de donner des aminoxydes lorsqu'on fait agir sur ces composés H^2O^2 . Il en est de même des alcaloïdes possédant un groupement de noyaux hydrés, comme le tropane, le granatane.

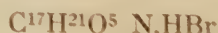
La scopolamine de composition voisine de celle de l'atropine se comporte en cela comme elle et donne également un N-oxyde de formule.



PRÉPARATION

La scopolamine base, traitée à froid par H^2O^2 en excès, est abandonnée pendant plusieurs jours à la température ordinaire. On purifie soigneusement le résidu sirupeux par lavages à l'éther et à l'acétone et on transforme ensuite l'aminoxide pâteux en bromhydrate peu soluble et qui cristallise dans l'eau bouillante.

Ce bromhydrate d'oxyde de scopolamine



recristallisé se présente sous forme de petits pris-

mes blancs fondant à 153°, acides au tournesol, neutres à l'hélianthine et doués de pouvoir rotatoire.

On passe aisément de ce bromhydrate à la base elle-même, en traitant le sel par un poids exactement équimoléculaire d'oxyde d'argent humide. On filtre la solution pour la séparer du bromure d'argent et on évapore à siccité dans le vide à basse température. Le résidu sec plusieurs fois lavé dans l'acétone est enfin abandonné dans une cloche sulfurique. On obtient la génoscopolamine sous forme d'une poudre cristalline qui fond en se boursoufflant à 80°-81°. La base est éminemment soluble dans l'eau et très hygroscopique. Très soluble dans l'alcool, elle l'est fort peu dans l'acétone et insoluble dans l'éther. Neutre au tournesol, elle est alcaline à l'hélianthine. Par réduction, elle régénère la scopolamine.

Plusieurs sels de génoscopolamine ont été décrits :

L'iodhydrate $C^{17}H^{21}O^5N HI$ est très peu soluble. C'est là, on le sait, une propriété assez générale des aminoxydes de donner des sels peu solubles avec les hydracides halogénés et particulièrement avec HI. Cet iodhydrate cristallise en beaux prismes incolores fondant à 102°-103°.

La génoscopolamine ne cristallisant pas avec une molécule d'eau et par suite n'entraînant pas dans sa cristallisation de l'eau oxygénée des eaux-mères, ne décompose pas instantanément l'iodure de potassium.

Il est en effet bien établi par les travaux de MM.

POLONOVSKI que les aminoxydes n'ont aucune propriété peroxydante et que l'action qu'on leur imputait de décomposer les iodures en mettant instantanément de l'iode en liberté, était due uniquement à l'eau oxygénée de cristallisation ou d'adhérence.

Par les alcalis et les acides forts, la génoscopolamine est saponifiée en acide *l*-tropique et en scopoline avec perte de l'oxygène aminoxyde.

Traitée par l'anhydride acétique, la génoscopolamine conduit à l'O-acétyl N-acétylnorscopolamine qui, par saponification, donne la N-acétylnorscopolamine (F. 130°), et enfin la N-acétylnorscopoline et la *norscopoline* elle-même.

La formule de la génoscopolamine que nous avons donnée résulte évidemment du blocage de l'azote tertiaire de la scopolamine par l'oxygène aminoxydique. Elle présuppose donc définitivement établie la constitution de la scopolamine elle-même. Or cette constitution n'était que présumée et, chose curieuse, sa conformation découle des travaux mêmes que tout dernièrement MM. POLONOVSKI ont effectué sur ce généralcaloïde.

On sait depuis longtemps que la scopolamine, encore dénommée hyoscine par les auteurs anglais, existe dans la plante sous sa forme active lévogyre et que par racémisation elle donne la *i*-scopolamine ou atropine facilement dédoublable en *l* et *d* scopolamine.

On sait également que cette activité optique est

uniquement due au groupement acide, tropylo (1), qui étherifie l'aminoalcool, noyau fondamental de la scopolamine. En effet, par saponification de la *l*-scopolamine, on obtient de l'acide *l*-tropylo, et une base dénommée scopoline ou oscine, inactive à la lumière polarisée.



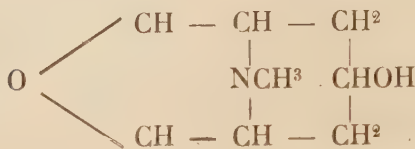
La configuration symétrique que l'on prêtait d'ailleurs à la scopoline cadrerait avec cette hypothèse.

Mais le dédoublement de cette scopoline en deux composantes optiquement actives (KING), alors que l'éther *l*-tropylo (ou scopolamine) est indédoubleable, et la non identification des éthers de la scopoline avec la scopolamine et ses dérivés (Hess), ont amené ces auteurs à supposer que le dédoublement de la scopolamine était suivi d'une isomérisation de la base saponifiée en scopoline.

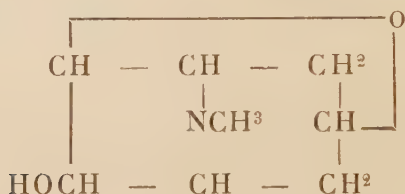
WILLSTAETTER décrivait peu de temps après une nouvelle base libérée au cours de l'hydrolyse en milieu à pH = 9 à température de 30° : la scopine (F^o. 76°) qui se transformait avec la plus grande facilité en scopoline en milieu alcalin.



La scopine aurait la configuration symétrique.



avec un éther α - oxyde et se transformerait en scopoline



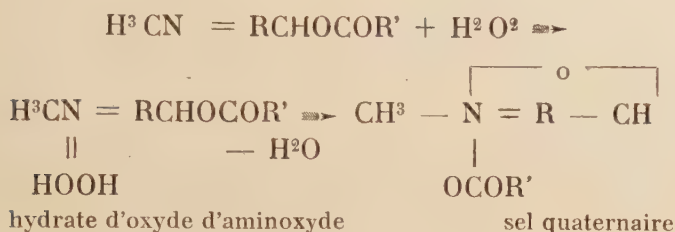
par transposition de l'éther α -oxyde en éther γ -oxyde.

Mais la scopine isolée par WILLSTAETTER, très instable, se prêtait mal à une étude plus approfondie et il était donné à M. et M. POLONOVSKI de démontrer sur un nouveau dérivé la réalité de cette constitution.

Ce nouveau dérivé, isomère de la scopoline et de la scopiné, la Φ scopine, fut obtenu en partant d'un composé quaternaire qu'ils isolèrent au cours de la préparation même de la génoscopoline.

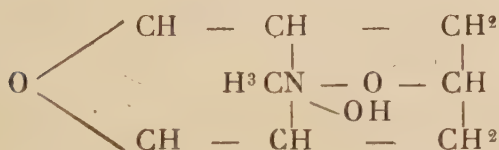
En effet, M. et M. POLONOVSKI ont montré que l'action de H_2O_2 sur la scopolamine donnait naissance : 1° à l'aminooxyde simple (génoscopoline); 2° à une hydrolyse de gènalcaloïde avec formation secondaire de N-oxyde de scopoline, et 3° à un dérivé tout nouveau ayant les propriétés d'un sel d'ammonium quaternaire : le tropate de scopinium.

On peut écrire cette dernière réaction par le schéma simplifié suivant :



Ce sel scopinium résulte donc de l'éthérification interne de la fonction alcool saponifiée par l'hydrogène acide de l'hydrate d'aminooxyde.

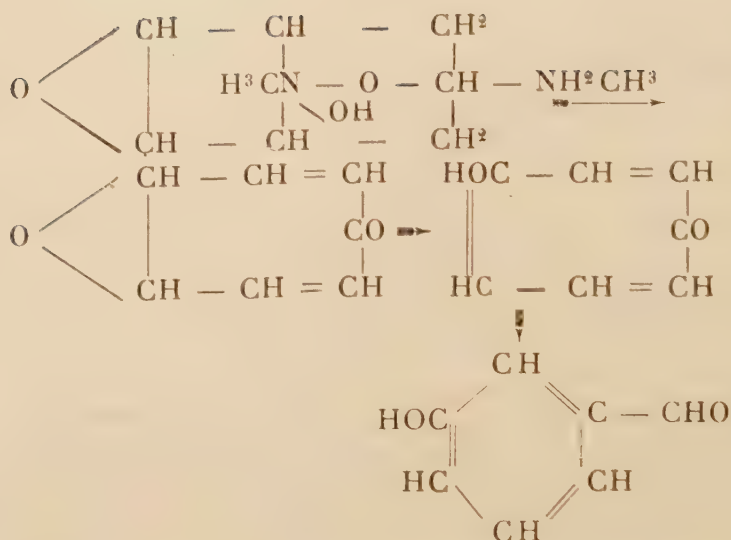
La base scopinium de formule



s'obtient en traitant le bromure de scopinium (1) par une quantité équimoléculaire d'oxyde d'argent humide.

Très peu stable, cette base se dégrade spontanément lorsqu'on chauffe sa solution aqueuse, en NH^2CH^3 et en aldéhyde métaoxybenzoïque. Le schéma suivant rend compte de la réaction.

(1) Le bromure de scopinium se prépare aisément à partir de la solution contenant le tropate de scopinium par addition de HBr : on extrait à l'éther l'acide tropique déplacé et le bromure de scopinium peu soluble cristallise. (F. 210°).

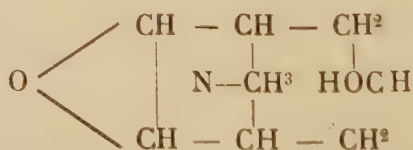


La production de l'acide m-oxybenzoïque au cours de cette dégradation confirme la formule proposée pour le scopinium.

Or, la réduction du scopinium par le zinc et HCl par exemple, conduit par addition de H² à une nouvelle base, la ϕ scopine inactive et indédoublable et qui, contrairement à la scopine de WILLSTAETTER, est très stable.

C'est la stéréo-isomère cis-trans de cette scopine, comme l'ont démontré M. et M. POLONOVSKI.

La formule est donc :



Cette dernière donne à son tour avec H²O² un

oxyde, le N-oxyde de ϕ scopine, nettement différent du N-oxyde de scopoline.

Nous n'aborderons pas ici l'exposé des nombreux dérivés préparés à partir de ces composés.

Il importait uniquement de mettre en évidence, outre l'établissement de la formule de constitution de la scopolamine et de la génoscopolamine, le fait que l'hydrolyse de cette dernière pouvait, par l'intermédiaire du dérivé scopinium, conduire à une nouvelle série ϕ scopique, stable, qui ne se transposait plus en dérivés scopoliques.

Car, en attendant d'être renseignés plus ample-ment sur l'action pharmaco-dynamique de la ϕ scopine, du dérivé scopinium et des ϕ scopéinés, il était bon de faire dès à présent des réserves sur la similitude de ces actions avec celles de la scopolamine.

Il n'est pas impossible qu'en plus de la divergence d'action tenant au blocage de l'azote basique par l'oxygène, la génoscopolaminé puisse différer de la scopolamine par la nature spéciale des dérivés qu'elle engendre peut-être dans son métabolisme *in vivo*.

II. — *Etude Toxicologique et Pharmacodynamique de la Génoscopolamine*

Dans le chapitre précédent, après avoir passé succinctement en revue les différents agents médicamenteux utilisés dans le syndrome parkinsonien, une

seule catégorie nous a paru douée d'une activité remarquable : les alcaloïdes des solanées. Ceux-ci agissent très nettement sur les différents symptômes objectifs et subjectifs présentés par les parkinsoniens, à tel point que certains auteurs n'hésitent pas, étant donné l'absence de thérapeutique étiologique, à les qualifier de « spécifiques ».

Seulement, et nous avons terminé sur la remarque importante de SOUQUES, les phénomènes d'accoutumance qui surviennent rapidement, d'une part, et la forte toxicité de ces alcaloïdes, d'autre part, rendent leur usage et leur maniement délicats.

En effet, la forte toxicité de la scopolamine en particulier est connue depuis longtemps. Les nombreux auteurs qui l'ont étudiée sont unanimes sur ce point : des doses parfois minimes de scopolamine ont entraîné des phénomènes d'intoxication quelquefois dramatiques.

C'est ainsi qu'en 1886, BRUCE signale chez plusieurs malades soumis à l'action de 1 mmgr. de scopolamine des troubles de circulation et de la respiration (CHEYNES-STOCKES, pouls faible et irrégulier). A la même dose, SERGEN, en 1887, observe un cas de collapsus.

ERB, qui étudia particulièrement l'action du médicament, arrive à conclure que, chez les individus atteints de paralysie agitante, il suffit parfois de moins d'un milligramme pour amener des phénomènes d'intoxication.

LEMOINE, en 1889, écrivait de même : « L'hyoscine est non seulement un médicament très infidèle, mais

il est parfois dangereux, car dans certains cas il a donné lieu à des accidents syncopaux. Les malades, d'autre part, s'habituent facilement à l'hyoscine et demandent pour être calmés des doses de plus en plus fortes. »

SÉGLAS cite un cas de collapsus à la dose de 1 mmgr. ROUILLARD donnait de 1/4 de mmgr. à 2 mmgr.; le médicament donna lieu plusieurs fois à des accidents tétaniformes assez inquiétants.

VERGEZ-HONTA, consacrant sa thèse à l'étude des effets sédatifs et hypnotiques de l'hyoscine, résume aussi les signes d'intoxication qu'il observa : sensation de fatigue, besoin réel de sommeil, chaleur du visage, sécheresse de la gorge, troubles de la vue et empâtement de la langue. Un malade présenta de la diplopie, un état ébrieux extrêmement marqué et un certain degré de parésie des membres inférieurs (l'hyoscine était donnée à la dose de 1 mmgr.).

Plus récemment, LAFON, dans sa thèse inaugurale, étudia l'action du bromhydrate de scopolamine dans le syndrome parkinsonien post-encéphalitique. Sur onze malades, cinq présentèrent des signes d'intoxication assez accentuée à des doses qui variaient de 1/2 à 3/4 de mmgr. Les principaux phénomènes observés furent : sécheresse de la gorge, vomissements, sommeil irrésistible, vertiges, hallucinations visuelles et congestion de la face. Un seul malade présenta des lipothymies.

De plus, il semble bien qu'en dehors de sa toxicité, la scopolamine ait le défaut d'entraîner assez rapidement l'accoutumance.

Dans les diverses observations publiées par les auteurs que nous avons consultés, nous avons été frappé du fait que, si au début le traitement par la scopolamine se montre très actif, rapidement son effet s'atténue, et le malade qui réclame le médicament, doit subir les inconvénients d'une dose plus élevée, si on la veut efficace.

Tous ces inconvénients disparaissent lorsqu'on remplace cet alcaloïde par son aminoxyde : la génoscopolamine.

Celle-ci, dont la toxicité a été étudiée à Lille par M. le Professeur POLONOVSKI, et dont l'étude clinique dans les syndromes parkinsoniens a fait l'objet, en 1926, d'une communication à l'Académie de Médecine de MM. les Professeurs POLONOVSKI, P. COMBE-MALE et P. NAYRAC, semble, tout en se montrant aussi active, être moins toxique et ne pas provoquer de phénomènes d'accoutumance.

Les expériences faites à Lille par M. le Professeur POLONOVSKI sur le chien ont montré que la dose toxique de génoscopolamine pour cet animal est deux cents fois plus élevée qu'avec la scopolamine. En effet, cet auteur a injecté jusqu'à 1 gr. 25 de génoscopolamine par voie sous-cutanée ou par voie intraveineuse à des chiens de 6 kilogrammes sans les tuer. Après une injection de 1 centimètre cube d'une solution à 1 %, il observa peu de choses, si ce n'est une réponse moins vive à la pression brutale de la patte.

Avec 0 gr. 10 par kilogr. d'animal, en injection intraveineuse, on obtient un engourdissement, une

anesthésie profonde, mais des doses plus fortes provoquèrent une vive excitation cérébrale avec mydriase accentuée. L'animal fut comme fou, mais rapidement tous les phénomènes s'amendèrent.

Dans une autre expérience faite sur un chien de 10 kgr., la dose, non pas mortelle mais toxique, fut de 0 gr. 20 par kilog. en injection intraveineuse. A la dose de 2 grs, cet auteur constate de même une forte excitation cérébrale avec mydriase très nette, état très choqué, mais au bout de douze heures, le chien avait repris son allure normale.

Si l'on compare cette toxicité de la génoscopolamine à celle de la scopolamine, on constate qu'elle est infiniment moindre. En effet, la dose toxique de scopolamine capable de produire les mêmes accidents chez le chien se trouve être de l'ordre du milligramme par kilo.

Ayant constaté chez quelques parkinsoniens traités par la génoscopolamine une polyurie assez marquée, M. POLONOVSKI rechercha si la génoscopolamine ne pouvait, à haute dose, avoir un effet toxique sur la structure des tubes urinifères.

Dans ce but, il provoqua l'intoxication chronique d'un chien de la façon suivante : Pendant neuf jours l'animal reçut quotidiennement 0 gr. 01 de génoscopolamine, puis le dixième jour 0 gr. 02. L'animal ayant résisté, fut sacrifié 3 heures après l'injection. Les reins furent prélevés et fixés dans le liquide de Bouin.

Les coupes histologiques, étudiées par M. le Professeur LAGUESSE, ne montrèrent au rein que quelques

cellules dans la lumière des tubes de Henle éclatés, ce qui n'a rien de caractéristique.

Il ne semble donc pas que la génoscopolamine puisse amener un effet toxique sur un rein normal tout au moins.

Quant aux phénomènes d'accoutumance, nous n'en avons pas observé chez les seize malades qui font le sujet de notre travail. Souvent même l'effet thérapeutique désiré étant obtenu, nous avons volontairement diminué les doses du médicament sans que l'amélioration obtenue se soit amoindrie (Observations IV, VI, VIII, XI, XIII, XIV, XVI).

Cliniquement, nous n'avons jamais noté d'accidents toxiques impressionnants chez les malades que nous avons traités à la dose moyenne de 2 à 3 mmgr. Dans les observations IV, VI, XI et XVI, la première administration du médicament occasionna quelques troubles sympathiques pour la plupart assez légers: état ébrieux, quelques hallucinations visuelles, légère congestion de la face. Mais outre que ces troubles disparurent rapidement, il faut tenir compte de la dose élevée administrée d'emblée (3 mmgr.). En effet, il est remarquable de constater qu'en diminuant légèrement cette dose pendant quelques jours, on a pu revenir à la dose initiale de 3 mmgr. sans que ces phénomènes se soient jamais reproduits dans la suite.

Les résultats que nous avons obtenus chez nos malades sont très satisfaisants. Nous les avons mentionnés dans chaque observation et résumés dans nos

conclusions, aussi nous ne croyons pas utile de les mentionner dans ce chapitre.

Dans un seul cas, le médicament a échoué complètement (observation III), le datura employé précédemment avait lui-même été inefficace. Dans un autre cas, le résultat n'a été que partiel : la rigidité seule a été très améliorée, mais la génoscopolamine n'eut aucune action sur le tremblement (Obs. IX).

Il est à remarquer que nous avons obtenu une amélioration nette soit de la rigidité, soit du tremblement, soit de l'hypersialorrhée dans plusieurs cas où l'hyoscine ou la belladone totale avaient à peu près complètement échoué (observations II, IX, XI, XIV). Il semble logique d'attribuer cette action plus marquée de la génoscopolamine, aux doses relativement élevées auxquelles on peut l'employer sans inconvénient; mais là aussi il n'est pas impossible que cette action soit due « à la nature spéciale des dérivés que la génoscopolamine engendre peut-être dans son métabolisme *in vivo* ».

Au point de vue pharmacodynamique, la génoscopolamine, tout comme l'atropine, est un antispasmodique, elle agit aussi sur les sécrétions salivaire et sudoripare.

A plus juste titre encore que la scopolamine, elle se montre le « spécifique des états bradikynétiques ».

De plus, la génoscopolamine possède une action anesthésique profonde analogue à celle de la scopolamine. A faibles doses, 1 mmgr. à 1 mmgr. 1/2, elle peut agir comme soporifique. A dose plus forte,

3 mmgr., associée à 1 centigramme 1/2 de chlorhydrate de morphine, elle devient un adjuvant précieux des anesthésiques généraux et prolongeant l'anesthésie profonde au delà de l'opération, diminue notablement les douleurs post-opératoires (O. LAMBERT).

III. — *Posologie et mode d'administration*

La toxicité assez faible de la génoscopamine permet au praticien d'avoir une marge assez large entre la dose utile et la dose toxique.

Au cours de notre expérimentation clinique, nous avons remarqué que cette dose utile est variable avec chaque malade et qu'elle ne peut être prévue lorsqu'on institue le traitement.

C'est pour cette raison, du reste, que nous conseillons de n'administrer que des doses faibles au début d'un traitement. On commencera par 1 milligramme ou 2 mmgr. pendant quelques jours, puis on arrivera progressivement et rapidement, en six à huit jours, à la dose de 3 mmgr. à 4 mmgr.

Cette dose doit être considérée comme une dose maxima usuelle, mais, lorsque le besoin s'en fera sentir, elle pourra facilement être dépassée. Ces doses sont susceptibles d'être augmentées ou diminuées suivant les réactions des malades.

Pour notre part, chez la plupart de nos malades, après leur avoir administré pendant un certain temps une dose journalière de 3 mmgr., nous avons volontairement diminué cette dose, de sorte qu'il ne

nous a pas semblé nécessaire, grâce à cette méthode, d'interrompre de temps en temps la prise du médicament. D'autre part, nous n'avons ainsi jamais observé de régression dans l'amélioration obtenue.

Sous quelle forme la génoscopolamine doit-elle être administrée de préférence ? Et d'abord quelles sont ces formes ?

La génoscopolamine peut être administrée par voie buccale ou par voie sous-cutanée :

Par la bouche, soit sous forme de granules dosés à 1/2 milligramme, soit sous forme de solution à 1,5 pour 1.000, dont XX gouttes correspondent à 1 milligramme.

Par voie sous-cutanée, en ampoules dosées à 1 milligramme par cmc.

Il est évident que lorsque l'on voudra obtenir un effet plus rapide, on s'adressera de préférence à la voie sous-cutanée, mais le résultat obtenu sera de moindre durée; aussi sera-t-il bon de le continuer par une dose d'entretien administrée par voie buccale. Cette dernière est de beaucoup préférée par les malades; en effet, si le résultat est plus lent, il est moins brutal et de plus longue durée. Avec les granules ou la solution, nous n'avons jamais observé de troubles gastriques.

Les meilleurs résultats ont été obtenus lorsque nous avons administré la génoscopolamine à doses fractionnées, répétées deux ou trois fois par jour, la dose du matin étant la plus élevée.

Nous terminons cette étude résumée de la génoscopolamine pour aborder le chapitre clinique, base même de notre travail.

Observations

OBSERVATION I

(Service de M. le Professeur LÉPINE)

RÉSUMÉ. — *Syndrome parkinsonien post-encéphalitique : troubles du tonus musculaire avec tremblement, perte des mouvements associés, spasmes oculaires et légers troubles vaso-moteurs. Amélioration par le traitement à la génoscopolamine.*

Bes... Cel..., 23 ans : La malade est envoyée dans le service le 4 juillet 1927, après consultation à la Charité pour douleurs abdominales et pertes.

Pas d'antécédents héréditaires susceptibles d'être signalés. Une sœur morte en bas âge de méningite.

Antécédents personnels : la malade eut des convulsions dans son tout jeune âge. Puis rien à signaler jusqu'en 1918.

A cette époque, une « grippe mauvaise » l'obligea à garder le lit plusieurs jours. Elle eut une hypersomnie très marquée pendant plus de huit jours et une céphalée persistante. Pas de diplopie, ni de troubles de la parole, ni de troubles de la motricité générale. Les soins donnés furent extrêmement précaires. Plusieurs frères et sœurs furent également atteints mais ne présentèrent pas d'hypersomnie.

Les premiers symptômes de la maladie actuelle datent

de quatre ans, symptômes qui n'ont fait que s'affirmer depuis cette époque. Le premier en date intéresse la motricité oculaire : durant son travail, la malade, à certaines reprises survenant à intervalles réguliers, était troublée par des contractions régulières et spontanées des muscles de l'œil. Les deux yeux étaient projetés dans tous les sens, sans aucune synergie, violemment, mais sans douleurs. Ces spasmes duraient souvent une heure et plus, obligeant la malade à cesser ses occupations.

Il y a deux ans seulement la malade s'aperçut qu'elle avait de la difficulté à parler. Certains mots, dit-elle, ne pouvaient être « accrochés ». Elle ne s'en inquiéta pas et aucun soin ne fut demandé.

Enfin plus récemment (la malade ne peut préciser) on la prévint qu'elle devenait raide, sans qu'elle-même s'en soit aperçue.

Le travail assez minutieux d'impression sur soie qui occupait la malade fut continué sans aucune gêne. La vie normale fut continuée sans difficulté.

Certaines kinésies paradoxales présentées à cette époque n'étaient pas pour inviter la malade à se faire traiter : « Je courais bien après le tram, dit-elle, je ne me croyais pas malade. »

Ce n'est qu'à l'occasion d'une affection gynécologique imprécise que la malade se présente à la Charité d'où elle fut envoyée dans un service de neurologie.

A son entrée dans le service, un fait frappe : c'est la rigidité totale de la malade. La figure est inexpressive, le masque presque tragique. Les bras sont fixés le long du corps et ne se balancent pas pendant la marche. Le corps est rigide, très légèrement penché en avant. La tête se tourne lentement, très difficilement.

Examen neurologique. — La motricité passive est intacte. Le tonus musculaire est légèrement altéré : il existe un peu d'hyperspasticité aux membres inférieurs, surtout à droite.

Peu de diminution de la motricité active, les mouvements toutefois se font par saccades s'ils sont exécutés lentement.

Force musculaire conservée.

Les réflexes sont tous très vifs, légèrement plus à droite, surtout le rotulien.

Pas de signes pyramidaux.

La sensibilité est conservée partout et dans tous ses modes.

Pas de troubles sphinctériens. On note certains troubles vaso-moteurs: une légère hypersialorrhée et hyper-sudation, ainsi qu'une exagération des réflexes vaso-moteurs; le moindre attouchement laisse après lui une zone très rouge.

Les pupilles sont égales et régulières, réagissant bien à la lumière et à l'accommodation. Pas de strabisme, pas de nystagmus.

La motricité oculaire a gardé son amplitude dans tous les méridiens. Il ne nous a pas été possible d'assister aux spasmes oculaires.

La langue est normalement poussée en avant, ni tremblante, ni déviée. La parole est difficile, les mâchoires paraissent s'écarter très difficilement.

Rien au facial. Pas de signes cérébelleux.

L'examen de la voie motrice extra-pyramidale montre des signes nets de lésions à ce niveau. Les signes très positifs sont les suivants :

1° Hypertonie, surtout au membre inférieur droit, mais également aux quatre membres, entraînant des troubles de la marche et de l'attitude. Le signe de la roue dentée est très positif aux quatre membres.

2° Perte des mouvements automatiques et associés extrêmement nette, surtout pendant la marche.

3° Tremblement, léger d'ailleurs, aux extrémités digitales, à petites oscillations, sans caractère intentionnel.

4° Légers troubles trophiques.

5° Mouvements cloniques oculaires, spontanés et se reproduisant rythmiquement.

Le 8 juillet 1927, on institue un traitement à la génoscopolamine à la dose de trois milligrammes pro die, administrés de la façon suivante : une injection sous-cutanée d'une ampoule dosée à 0,001 par cmc, soit un milligramme, le matin au réveil, puis XX gouttes de la solution à 1,5/1000 à midi et le soir, soit un milligramme chaque fois.

11 Juillet 1927. — L'efficacité du traitement par la génoscopolamine a été très remarquable. Les spasmes oculaires n'ont pas encore reparu, la parole est moins difficile, l'hypertonie a notablement régressé, l'état figé est très diminué, la tête se tourne facilement et bien moins lentement, l'hypersialorrhée a complètement disparu.

La malade a très bien supporté la dose journalière de trois milligrammes de génoscopolamine, sans présenter le moindre signe d'intoxication.

OBSERVATION II

(Service de M. le Professeur Agrégé DUMAS)

RÉSUMÉ. — *Syndrome parkinsonien post-encéphalitique à prédominance gauche. Rigidité et tremblement très marqués. Enorme amélioration par la génoscopolamine, la malade n'ayant retiré qu'un léger bénéfice du traitement par l'hyoscine.*

Mlle Mor... J..., 21 ans. Aucun antécédent héréditaire. Deux sœurs en bonne santé.

Rougeole et coqueluche dans l'enfance.

Il est difficile de faire préciser le mode de début de l'affection actuelle en raison d'un certain état de puérilisme à la fois physique et psychique.

Il semble toutefois qu'en 1920, alors que la malade était en pension à Tournon, elle ait fait un épisode fébrile aigu qui fut considéré comme une fièvre typhoïde.

Cette affection fut caractérisée par des céphalées frontales et temporales tenaces, un état de somnolence très marqué, une température à 39°, mais sans diplopie. Il n'y eut qu'un épisode aigu de ce genre dans tout le pensionnat.

Trois semaines après la malade rentra dans sa famille. Elle n'avait plus de fièvre, mais l'état de somnolence persista encore pendant près d'un mois.

Pendant trois ans la malade resta dans sa famille, aidant sa mère dans les travaux du ménage, malgré l'apparition d'un tremblement au niveau des mains.

Ce tremblement apparut en 1922, il débuta par la main gauche, le bras gauche fut pris assez vite. Le membre inférieur gauche fut ensuite atteint et bientôt ce furent les membres droits.

En même temps la malade devint raide, et accusa des troubles de la marche.

En 1923, elle rentre alors aux Incurables d'Ainay, où elle reste un an.

Elle en sort en 1924, pour entrer à l'Hospice du Perron.

Le 5 juillet 1927, nous examinons la malade pour la première fois.

L'aspect de la malade est très parkinsonien. La tête est fléchie légèrement, le faciès est figé, inexpressif.

La tête est animée d'un tremblement léger, à petites oscillations. Les yeux seuls sont vivants et ont gardé leur mobilité. Lorsque la malade est debout le tronc est penché en avant, épaules en avant, coudes en arrière, écartés du tronc, avant-bras demi-fléchis. Les genoux sont légèrement fléchis.

La marche est très troublée, elle se fait à petits pas et l'on constate la perte absolue des mouvements automatiques et associés.

Les phénomènes de latéro et rétropulsion existent légèrement.

L'hypertonie est très marquée, surtout aux membres supérieurs où le signe de la roue dentée est constamment positif. Les mouvements actifs sont très lents et diminués dans leur amplitude, en particulier en ce qui concerne l'extension de l'avant-bras sur le bras. Les mouvements de flexion et de rotation de la tête se font difficilement, la bradykinésie est très nette dans les quatre membres.

La parole est assez altérée, elle est bredouillée légèrement, très lente, monotone, les réponses se font avec un certain retard, et il semble bien qu'il existe un certain degré de bradypsychie.

Les quatre membres sont animés d'un tremblement assez fort puisque, lorsque la malade est couchée, celui-ci se transmet au lit. La malade et nous-même avons constaté qu'il s'atténue et disparaît même parfois lorsqu'elle exécute un mouvement. Par contre il s'accroît lors d'une émotion. Ce tremblement est constitué par de petites oscillations régulières, on le retrouve légèrement au niveau de la tête. Au niveau de la langue, on note de petits mouvements fibrillaires.

La sensibilité objective et subjective est normale, les réflexes tendineux sont exagérés. Les pupilles sont égales et régulières, réagissant bien aux deux modes.

On ne note pas de signe d'altération de la voie motrice principale, pas de troubles trophiques ni de troubles vaso-moteurs.

La malade fut traitée à l'hyoscine (1/2 mmgr.) en 1926. Ce traitement semble l'avoir améliorée passagèrement, mais bientôt l'état de la malade resta stationnaire et s'aggrava même.

On traite alors la malade à la génoscopolamine à partir du 6 juillet, à la dose de 6 granules par jour, soit 1 mmgr.

On ne note pas de phénomènes d'intolérance. Tout au

plus la malade se sent-elle légèrement ébrieuse et éprouve-t-elle une légère sensation de sécheresse de la bouche. Mais, dit-elle, « je suis beaucoup plus souple et je tremble bien moins ». En effet, le tremblement a beaucoup diminué; il ne secoue plus le lit. De même la rigidité est bien moins nette : les mouvements se font moins lentement, leur amplitude est beaucoup plus grande et la malade arrive à s'occuper à de petits travaux.

OBSERVATION III

(Service de M. le Professeur LÉPINE)

RÉSUMÉ. — *Tremblement du membre supérieur droit rappelant une séquelle d'encéphalite épidémique. Le traitement par la génoscoplamine ne procure aucune amélioration. Le datura s'est de même montré inefficace.*

Vve Gui... Mé..., 34 ans, couturière. La malade vient tout d'abord à la consultation, se plaignant d'un tremblement du bras droit.

Père et mère en excellente santé; une sœur en bonne santé.

Aucun antécédent pathologique personnel jusqu'en 1914. A cette date la malade accusa des phénomènes d'inflammation au niveau du petit bassin, mais sans réactions nerveuses. En 1919 fausse-couche, à la suite de laquelle s'établissent des lésions annexielles.

En 1918, la malade fit un épisode grippal peu grave qui ne semble pas avoir revêtu nettement le type encéphalitique.

Il y a un an environ, la malade qui était occupée à des travaux de couture, s'aperçut que sa main droite tremblait. Le tremblement était très léger, localisé à la main et à l'avant-bras droit, ne gênant pas la malade,

cessant au moment d'un mouvement intentionnel, apparaissant au moment d'une émotion.

A ce moment la malade n'accusa pas de troubles de la sensibilité objective, ni subjective, ni de raideur.

Les phénomènes restèrent stationnaires jusqu'à l'heure actuelle où, sur un avis médical, la malade se présente à la consultation de neurologie. Elle rentre alors dans le service le 5 juillet 1927.

A l'examen, dès que l'on découvre la malade, le tremblement de la main droite et de l'avant-bras droit s'amplifie. Il est constitué par de petites oscillations. Son maximum n'est pas à l'extrémité des doigts, mais au niveau de l'interligne du poignet.

Le pied droit tremble aussi légèrement, surtout si la jambe demeure étendue.

La motricité passive et la motricité active sont normales.

On note une très légère hypertonie au niveau du membre supérieur droit. La mobilisation passive et répétée du poignet droit semble au bout d'un certain temps s'effectuer avec moins de facilité ; de plus, avec quelques mouvements de flexion de l'avant-bras droit, le signe de la roue dentée apparaît au niveau du biceps.

La réflexivité est globalement vive.

On ne trouve aucun signe d'atteinte de la voie motrice principale.

Les réflexes cutanés sont normaux.

Aucun trouble de la sensibilité objective ou subjective. On ne note pas de troubles trophiques. La malade accuse simplement une hypersudation très marquée, mais non localisée au côté droit.

Les pupilles sont égales, régulières et réagissent bien aux deux modes.

L'écriture n'est pas tremblée, mais la main se fatigue très rapidement et ne peut écrire plus de quelques lignes.

Dès son arrivée dans le service la malade est soumise au traitement par datura.

Au bout de deux jours de traitement on ne note aucune amélioration.

On traite alors la malade par la génoscopolamine.

Pendant quatre jours, elle prend 0 gr. 003 du médicament (1 mmgr. le matin en injection sous-cutanée, XX gouttes à midi et le soir). On ne note aucun changement dans l'état de la malade. Celle-ci quitte le service le 12 juillet et n'a pas été revue depuis. Pendant la durée du traitement la malade ne présenta pas de signe d'intolérance.

OBSERVATION IV

(Services de M. le Docteur BÉRIEL
et de M. le Professeur Agrégé DUMAS)

RÉSUMÉ. — *Hémi-parkinson gauche post-encéphalitique typique. Asthénie marquée, tremblement et rigidité accentués. Enorme amélioration par la génoscopolamine. Courbe dynamométrique.*

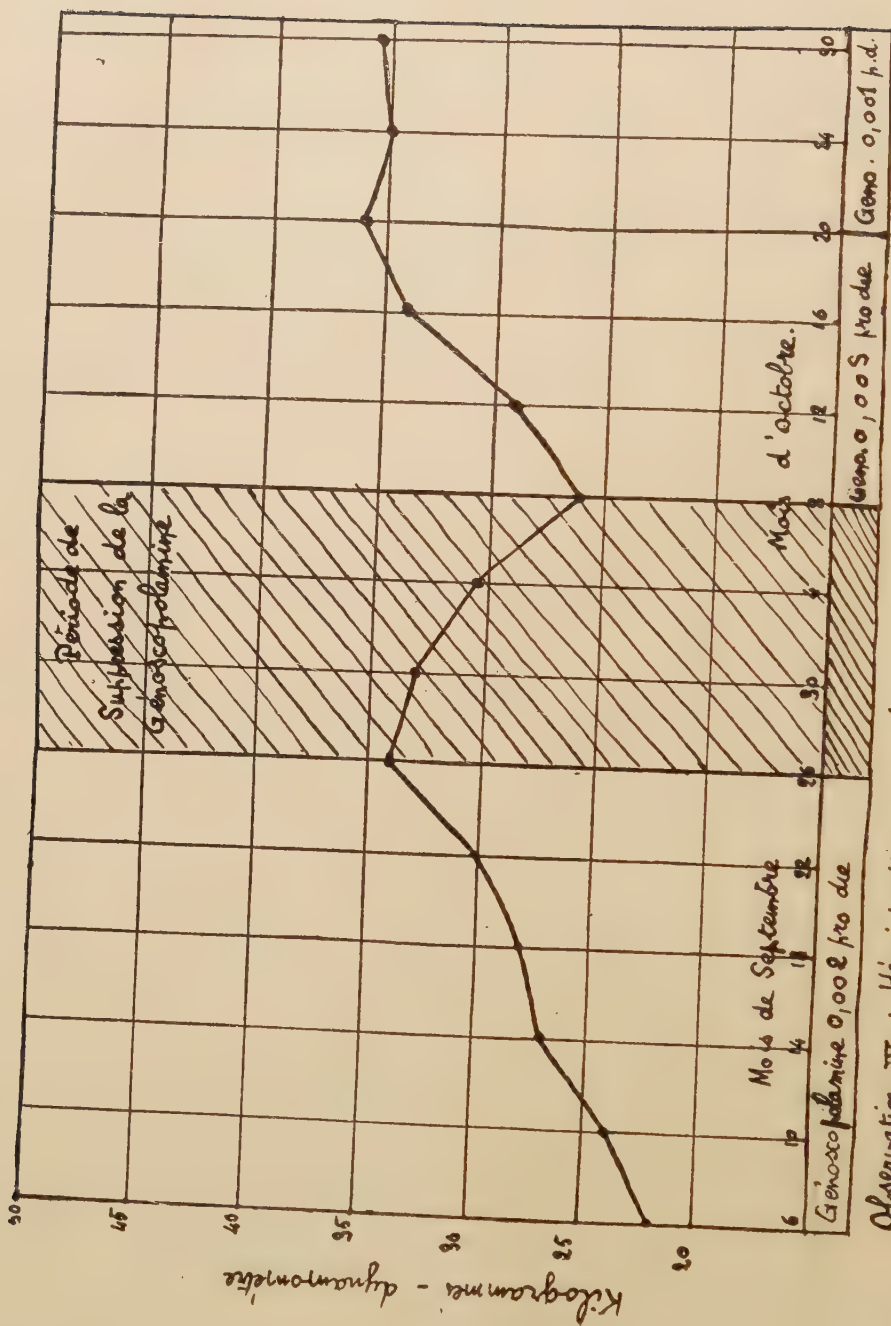
Mlle Bou... Ant..., 36 ans, visiteuse d'enfants.

Père mort d'affection indéterminée. Mère bien portante. Un seul frère, bien portant.

Coqueluche et bronchite dans l'enfance. Adénite cervicale droite qui fut incisée à l'âge de 18 ans.

En 1919, la malade dit avoir eu une forte grippe, qui dura trois semaines. Cette grippe s'accompagna de céphalées violentes et d'une légère hypersomnie. En même temps apparurent des troubles de la vue, mais sans diplopie. Depuis, la malade est obligée de regarder de loin (paralysie de l'accommodation, semble-t-il).

Un mois après cet épisode grippal, apparut une arthrite du genou gauche, sans douleur, sans température. On lui fit une immobilisation plâtrée.



Observation IV : Hémiparésie gauche
Tracé dynamométrique

J. LADOS TR. Lyon 1927

Au mois de septembre 1925, la malade fut envoyée au sanatorium d'Hauteville pour atteinte bacillaire des deux sommets. A ce moment elle signale un état de somnolence très marquée.

La malade rentre à Lyon à la fin du mois de décembre 1926. Elle rentre le 9 février 1927 dans le service du Docteur Bériel pour « phobies et état figé ».

L'affection actuelle a débuté au mois de juin 1926 par des démangeaisons sous l'aisselle gauche.

A ce moment la malade s'aperçoit que son bras gauche devient raide et qu'il tremble légèrement. Elle éprouve en même temps de la difficulté à marcher. Elle boite légèrement de la jambe gauche qui traîne un peu. Ces troubles de la marche s'accroissent rapidement en même temps que la sensation subjective de rigidité augmente dans tout le côté gauche.

A l'examen, l'aspect de la malade est caractéristique. Le faciès est figé, inexpressif, surtout dans la moitié gauche. La tête est légèrement fléchie, très immobile, le tronc un peu incliné en avant. L'avant-bras gauche est demi-fléchi.

La malade marche à petits pas, la jambe gauche traînant nettement, la tête et le tronc sont soudés. On provoque facilement une rétropulsion irrésistible.

Le tremblement existe aux membres supérieur et inférieur gauches. A la main gauche, les doigts ne tremblent pas isolément, c'est surtout le poignet et l'avant-bras qui tremblent en masse, assez fortement.

Au membre inférieur gauche, le tremblement est moins accentué et s'atténue dans les mouvements volontaires pour disparaître aussitôt que le repos a duré un certain temps.

Les mouvements actifs sont exécutés avec lenteur du côté gauche. Les mouvements automatiques du bras gauche ne se font pas pendant la marche : le poignet

reste fixé à la face antérieure de la cuisse, soulevé passivement à chaque pas.

Réflexes tendineux tous vifs, mais surtout à gauche.

En plus de l'hypertonie il existe assez nettement de l'hyperexcitabilité idio-musculaire mise facilement en évidence par la recherche du « signe de la fesse », qui est positif à gauche.

Pas de signe d'altération de la voie motrice principale.

Aucun trouble de la sensibilité subjective, ni objective.

Les pupilles sont égales et réagissent bien.

On note quelques troubles vaso-moteurs : une légère hypersudation et des bouffées de chaleur assez fréquentes.

Pas de troubles trophiques.

La malade ne peut écrire en raison du tremblement du côté gauche qui ébranle l'autre moitié de son corps.

La parole est monotone, unitonale et lente.

De plus la malade présente des troubles du caractère dont elle-même s'est aperçue : elle est « tantôt triste, tantôt gaie sans raison ».

En même temps, elle se plaint d'être sans force, et d'être obligée de rester alitée une partie de la journée. Elle ne peut monter un escalier.

La malade fut traitée dans le service du Docteur Bériel à l'hyoscine (1 mmgr. par jour) sans résultat appréciable. Elle quitte le service pour rentrer un mois après à l'hospice du Perron, où nous la retrouvons dans le service du Professeur Agrégé Dumas.

Pendant son séjour dans le service de M. le Docteur Bériel l'hyoscine n'ayant pas donné de résultat, on commença le traitement par la génoscopolamine.

Début du traitement, 3 mmgr. (deux granules matin, midi et soir).

A la première prise, la malade a présenté une certaine susceptibilité au médicament. Etat ébrioux très marqué, hallucinations visuelles. On diminue alors la

dose de 1 mmgr. Cette dose est très bien supportée et on assiste à une amélioration des symptômes.

Arrivée dans le service de M. le Professeur agrégé Dumas, on continue le traitement. On porte à nouveau la dose journalière à 3 mmgr. Aucun signe d'intolérance. On assiste alors progressivement à une véritable transformation de la malade.

Celle-ci se rend compte elle-même de l'amélioration de son état. Elle se sent plus forte, la démarche est plus libre, le corps moins raide et presque complètement redressé. Les mouvements associés du bras gauche ont partiellement reparu.

Le tremblement des membres gauches est plus senti que vu et la malade qui avant le traitement ne pouvait exécuter aucun mouvement minutieux peut, à sa grande satisfaction, écrire lisiblement et tricoter.

L'hyperexcitabilité idio-musculaire est tellement diminuée à gauche qu'on ne peut mettre en évidence le « signe de la fesse ».

De plus, la malade reprend espoir de guérir et n'accuse plus de troubles du caractère. Elle se sent plus forte et peut monter un escalier.

Devant cette augmentation subjective de la force musculaire, nous avons pensé qu'il serait intéressant d'étudier l'action de la génoscopolamine sur cette dernière. Aussi, au mois de septembre, après avoir supprimé la génoscopolamine du 20 août au 6 septembre, nous avons, à l'aide du dynamomètre, enregistré les variations de la force musculaire de la main gauche sous l'influence du traitement.

La courbe suivante montre nettement l'augmentation de celle-ci par la génoscopolamine et sa diminution lorsqu'on suspend le traitement,

OBSERVATION V

(Service de M. le Professeur Agrégé DUMAS)

RÉSUMÉ. — *Syndrome parkinsonien post-encéphalitique. Amélioré passagèrement par l'hyoscine. La génoscopamine se montre plus efficace et l'amélioration s'accroît.*

M. Gu... J..., 28 ans. Rien à signaler dans les antécédents. Le malade s'est toujours bien porté. Pas de syphilis, ni d'éthylisme.

En 1920, le malade fit une poussée d'encéphalite aiguë caractérisée par une température élevée, de la diplopie et de l'hypersomnie. Cet état dura une semaine, le malade fut soigné à son domicile. Pendant deux ans le malade reprit sa vie normale, puis en 1922 il remarque qu'à la suite de l'effort musculaire que lui demande son métier de cultivateur, il se trouve gêné dans son travail par un tremblement très léger.

Petit à petit ce tremblement s'est accentué, et ses oscillations sont devenues si fréquentes que le malade a dû quitter définitivement son travail. En même temps, le malade se sent de moins en moins habile et son entourage lui fait remarquer qu'il devient raide. Dès lors les symptômes s'accroissent rapidement.

Il rentre à l'hospice du Perron au mois d'août 1926, présentant alors un syndrome parkinsonien typique qui depuis n'a fait que s'accroître.

A l'examen, l'aspect très figé du malade est caractéristique, et l'on trouve les signes de l'hypertonie parkinsonienne; le signe de la roue dentée est très net, les réflexes de posture sont nettement exagérés, les réflexes tendineux sont vifs, les réflexes des membres supérieurs sont normaux, ainsi que les réflexes pupillaires.

Le malade marche à petits pas, avec un aspect abso-

lument soudé de tout le corps, le tronc est légèrement penché en avant. La moindre pression, lorsqu'il est debout, le ferait tomber en arrière d'une seule pièce si on ne le retenait pas. Le malade court vite et très bien, mieux qu'il ne marche.

Le tremblement existe aux quatre membres, surtout net aux membres supérieurs, sans noter toutefois de tremblement rythmique du pouce et de l'index. Ce tremblement est menu et rapide, il est augmenté par l'effort prolongé, ainsi que pendant toute la durée des mouvements volontaires.

Aux membres inférieurs, on note un mouvement de pédale des deux côtés. On note encore un léger tremblement de la tête.

Les mouvements sont lents et assez limités. La perte des mouvements automatiques et associés est à peu près complète.

Les sueurs sont constantes et la peau toujours moite.

La parole est lente, assez monotone et traînante. On comprend difficilement les réponses du malade auquel il faut d'ailleurs un temps assez long pour émettre la première syllabe.

Les sentiments affectifs sont relativement conservés.

Depuis son entrée à l'hospice du Perron, le malade fut soigné à l'hyoscine à la dose de 1/2 mmgr (2 granules de 1/4 mmgr.). Celle-ci semble bien s'être montrée sans action, car l'état du malade s'aggrave au point qu'il ne peut plus marcher et qu'il présente une salivation abondante.

Au mois de juin 1927, on institue un traitement par la génoscopolamine, on débute par 3 granules de 1/2 mmgr. par jour. Il est curieux de constater les bons résultats du médicament qui se manifestèrent dès les premiers jours du traitement.

La salivation a beaucoup diminué, les mouvements et la parole sont plus faciles.

Le malade supporte très bien le médicament et le pré-fère de beaucoup à l'hyoscine qui le fatiguait.

Le 12 août, on interrompt le traitement : la salivation devient considérable, la rigidité et le tremblement s'accentuent.

Le 20 août, reprise du traitement : 4 granules par jour puis 6 dans la suite, soit 3 mmgr. L'effet se fait sentir rapidement, la salivation est notablement diminuée, le tremblement est moins intense, la rigidité est moins nette, les mouvements et la parole plus faciles.

A la fin du mois d'octobre, le malade est sensiblement amélioré, il réclame la génoscopolamine et ne veut plus d'hyoscine. (Pendant les quinze derniers jours du mois d'octobre on a porté à 3 mmgr la dose du médicament sans que le malade ait présenté de signes d'intolérance.)

OBSERVATION VI

(Service de M. le Professeur Agrégé DUMAS)

RÉSUMÉ. — *Syndrome encéphalitique et bulbaire à évolution progressive à type parkinsonien avec rigidité, asthénie, émaciation, tremblement, hypersialorrhée, pigmentation très marquée, surtout au niveau de l'abdomen. Amélioration par la génoscopolamine.*

Mme La... Pie..., 45 ans. La malade est envoyée de l'hôpital Saint-Pothin où elle était en traitement pour troubles nerveux dans le service du Docteur Bériel. Elle entre dans le service le 15 novembre 1923. Père et mère bien portants, un frère tué à la guerre, une sœur morte de typhoïde.

Pas de maladies graves dans l'enfance; réglée à 14 ans, mariée à 21 ans elle eut 5 enfants, dont un mort à 17 mois et deux autres morts de bacilliose en 1924.

En 1921, la malade semble avoir fait une encéphalite

qui fut soignée par le Docteur Michel. Il est impossible d'obtenir des précisions, la malade dit avoir éprouvé à cette époque une hypersomnie marquée, accompagnée d'une lassitude extrême.

L'état actuel semble remonter peu après cette époque et s'être établi progressivement. Le début fut marqué par une gêne de la mastication; la malade, douée d'un bon appétit, fut frappée par les difficultés qu'elle éprouvait progressivement pour mastiquer les aliments.

Au bout de 3 mois des phénomènes nouveaux apparurent : un léger tremblement des membres supérieurs provoquant de la maladresse chez la malade et par suite une certaine impotence, l'obligea à interrompre ses occupations ménagères. Obligée de cesser son travail elle présenta des inégalités de caractère anormales, de la tristesse, des accès de pleurs et de mélancolie; d'autre part elle présenta des impatiences musculaires caractéristiques, ne pouvant jamais rester en place, et ne se trouvant jamais bien où elle était; des sensations de chaleur anormale l'obligeaient à tenir constamment la fenêtre ouverte chez elle.

En juin 1923 la marche qui était pénible, mais possible, devint de plus en plus défectueuse, le tremblement apparut dans les membres inférieurs et bientôt la malade fut obligée de garder le lit.

A l'examen, la malade est confinée au lit. On est frappé par l'aspect figé de la malade; elle répond avec lenteur aux questions posées et somnole entre les réponses. Elle présente un tremblement permanent qui diminue légèrement avec les mouvements volontaires. Ce tremblement s'observe également aux lèvres et on note une limitation des mouvements du maxillaire inférieur.

Les mouvements de la tête sont difficiles à obtenir, la malade ne peut se tenir assise et la raideur du tronc limite la flexion de celui-ci sur les membres inférieurs.

Les avant-bras sont fléchis sur les bras et animés de

secousses rythmiques qui disparaissent presque avec les mouvements volontaires, le tremblement du pouce est plus accentué que celui des autres doigts.

Du côté des membres inférieurs, l'impotence est complète, la flexion passive est très défectueuse, la flexion active est impossible. Les deux membres inférieurs sont immobilisés en flexion. L'extension est impossible.

La malade présente une salivation très abondante dont elle se plaint beaucoup. On note également une hyper-sudation aux membres inférieurs.

La sensibilité est conservée. Les réflexes rotuliens, brachiaux et antibrachiaux sont vifs. Réflexes pupillaires normaux; pas de signes pyramidaux.

Examen viscéral négatif.

D'autre part on note quelques symptômes en faveur d'une atteinte bulbaire : 1° une asthénie qui rappelle le syndrome bulbaire d'Erb que la rigidité ne suffit pas à expliquer; 2° la prédominance du tremblement au niveau des lèvres; 3° l'impossibilité de la mastication qui a été un des premiers symptômes; 4° l'émaciation considérable qui constitue une véritable atrophie musculaire généralisée.

De plus on note une pigmentation bronzée, prédominant au niveau de l'abdomen, sans taches au niveau des muqueuses.

Le 15 mai 1927, la malade est soumise au traitement par la génoscopolamine. On donne 6 granules, soit 3 milligr. pro die de la façon suivante : 3 granules le matin, 2 à midi, 1 le soir.

On note alors l'apparition de quelques troubles chez la malade : elle présente après la première prise du médicament une légère cyanose de la face, de la sécheresse de la bouche et un certain état ébriéux.

Mais, d'autre part, l'amélioration est considérable : l'hypersialorrhée a disparu, le tremblement est très atténué et les mouvements des bras se font moins lente-

ment et avec plus d'aisance. Aux membres inférieurs on note une réapparition partielle des mouvements actifs.

Le 20 mai 1927, on suspend la génoscopolamine. On note alors une régression de l'amélioration obtenue et, le 23, on reprend le traitement à la dose de 2 milligrammes. Cette dose est très bien tolérée, la malade ne présente plus les troubles observés lors de la première administration et on assiste à la régression rapide des symptômes; en particulier on arrive à défléchir partiellement les membres inférieurs.

Le 15 août 1927 on cesse la médication, la malade se sentant très améliorée, reprise le 10 septembre, car les symptômes pénibles ont fait leur réapparition. On donne alors 1 milligramme le matin en granules.

Le 4 novembre, on augmente la dose qui est portée de nouveau à 3 milligr. dont 1 mmgr. en injection sous-cutanée le matin et 2 granules à midi et 2 autres le soir : la malade ne présente aucun signe d'intolérance et l'amélioration s'accroît.

La malade du reste réclame elle-même la génoscopolamine. Il est à noter que précédemment la malade avait été traitée sans résultats par la bellafoline et l'hyoscine.

Par la suite on diminue de nouveau la dose du médicament. On donne alors 2 mmgr. par jour. L'amélioration persiste.

OBSERVATION VII

(Service de M. le Professeur Agrégé DUMAS)

RÉSUMÉ. — *Syndrome parkinsonien d'origine post-encéphalitique probable. Tremblement généralisé, parole lente et embarrassée, raideur généralisée. Amélioration notable par la génoscopolamine.*

Mme Mau... Ma..., 60 ans. La malade est entrée dans

le service de M. le Professeur Agrégé Dumas, le 11 décembre 1924.

Père mort à 54 ans d'affection cardiaque, mère morte à 56 ans de bacillose, un frère en bonne santé.

Bonne santé dans l'enfance. Aucune maladie infectieuse. Réglée à 16 ans, mariée à 23 ans. 2 fausses-couches, 1 mort-né. Son mari est en bonne santé.

L'affection actuelle semble remonter à dix-huit ans, la malade avait alors 42 ans. A cette époque, on note un épisode fébrile qui dura environ une semaine, pendant lequel la malade semble avoir présenté des périodes d'hypersomnie. Deux ans après, en écrivant une lettre, elle s'aperçut qu'elle tremblait de la main droite.

Peu à peu, le tremblement s'est accentué, mais est resté localisé à la main droite pendant plusieurs années. Progressivement celui-ci envahit la main gauche, puis les membres inférieurs.

Il y a 2 ans environ apparut la raideur. Celle-ci se généralisa assez rapidement.

A l'examen, on est frappé par la persistance du tremblement. Aux membres supérieurs, les doigts remuent constamment. Aux membres inférieurs il est moins marqué. Il existe également aux lèvres. La rigidité est généralisée, mais plus marquée au niveau de la tête qui paraît soudée au tronc. Les mouvements de latéralité et de flexion sont très limités, le regard est fixe; mais on ne note pas de lésion oculaire. Réflexes pupillaires normaux.

La rigidité est telle que la malade peut difficilement se tourner et même se tenir debout, à moins de s'appuyer aux barreaux de son lit.

On remarque également une cicatrice opératoire due à une laminectomie faite il y a 11 ans par M. Leriche (radicotomie). Aucune amélioration après cette intervention.

La malade ne peut se tenir debout toute seule. Si on

la soutient pour la faire marcher on a l'impression qu'elle court après son centre de gravité.

La malade se plaint de violentes douleurs dans les pieds.

Les réflexes rotuliens sont vifs, les réflexes brachiaux et antibrachiaux existent. Le phénomène de la roue dentée est très net aux quatre membres.

La voie motrice principale est intacte : pas de signes pyramidaux. On ne note ni troubles de la sensibilité, ni troubles trophiques.

La parole est lente, monotone et embarrassée.

La malade, à une période de sa maladie a été traitée sans résultat par l'hyoscine. Ayant été dans le service du Professeur Froment elle subit un traitement par la scopolamine en injections de 1/4 de mmgr. Ces injections fatiguant la malade, on arrêta le traitement.

Le 6 juin 1927 on institue le traitement par la génoscopolamine à la dose de 6 granules par jour (3 le matin, 2 à midi, 1 le soir). Cette dose de 3 milligr. est très bien supportée par la malade qui est rapidement améliorée. On observe une diminution très nette de la raideur, la malade arrive à se tenir debout seule et se tourne sans avoir besoin de recourir à un appui. Le phénomène de la roue dentée est devenu bien moins net. Par contre le tremblement n'a pas été influencé.

OBSERVATION VIII

(Service de M. le Professeur Agrégé DUMAS)

RÉSUMÉ. — *Syndrome parkinsonien post-encéphalitique à prédominance gauche. Attitude figée. Tremblement. Hypersialorrhée. Très améliorée par la génoscopolamine.*

Mme Di... Lé..., 50 ans, coutrière. Mariée, elle eut

trois enfants qui sont en bonne santé. Pas de maladie jusqu'en 1919.

A cette date, elle fit un épisode infectieux marqué par de violents maux de tête, une température à 40° et de l'hypersomnie, sans troubles oculaires cependant.

Depuis, la malade reprit ses occupations, normalement, jusqu'en 1921.

A cette époque, la malade s'aperçut qu'elle éprouvait une certaine difficulté à porter la main gauche sur sa tête, de même son pied gauche lui semblait avoir de la difficulté à s'étendre complètement et par suite la gênait pour marcher.

Bientôt après la malade remarque que lorsqu'elle avait marché un certain temps, son membre gauche était animé d'un tremblement très fin. Celui-ci s'accrut rapidement, gagna le membre supérieur gauche, puis les membres du côté droit.

Il en fut de même de la rigidité qui suivit une marche progressive parallèle, si bien qu'en 1925 le syndrome se trouvait complètement établi.

Devant l'augmentation des symptômes la malade se décide à entrer à l'hospice du Perron le 4 juillet 1927.

A l'examen, pratiqué pour la première fois le 8 juillet, on est frappé par l'attitude complètement figée de la malade, le faciès est absolument inexpressif et dépourvu de toute mimique, la tête est demi-fléchie sur le tronc, la bouche légèrement ouverte laisse couler une salive abondante.

Lorsque la malade se tient debout, le tronc est incliné en avant, les bras sont collés au corps, les avant-bras demi-fléchis.

Le phénomène de la rétropulsion provoquée est très net, la marche se fait à petits pas, les coudes collés au corps, les avant-bras gardant leur attitude en demi-flexion.

La malade est incapable de s'asseoir toute seule

Le tremblement existe aux quatre membres, mais il est plus accentué au membre supérieur gauche, il est nettement exagéré par l'émotion et après les mouvements volontaires.

L'étude des mouvements passifs révèle une hypertonie très marquée, surtout dans les membres gauches, où le signe de la roue dentée est facilement perçu. Ces mouvements n'ont perdu que peu de leur amplitude.

Les mouvements actifs se font lentement et sont diminués dans leur amplitude du côté gauche seulement. La main gauche se porte difficilement derrière la tête. La parole est lente, unitonale et monotone, mais se comprend assez facilement.

Il n'existe pas de trouble de la sensibilité objective et subjective. Les réflexes tendineux sont tous vifs, les pupilles réagissent bien, on ne note pas de troubles oculaires. Il existe une légère ébauche de trépidation épileptoïde du pied gauche, et le réflexe cutané plantaire se fait légèrement en extension.

On ne note pas de troubles trophiques, ni de troubles vaso-moteurs.

Le 10 juillet, on commence le traitement par la génoscopolamine à la dose de 3 mmgr. par jour (6 granules).

Huit jours après, le tremblement a presque totalement disparu, on ne note plus d'hypersialorrhée, la raideur a diminué au point que la malade arrive à s'asseoir toute seule.

La malade n'a pas présenté de signes d'intolérance au médicament.

Le 20 octobre, la malade se sentant mieux, on diminue la dose à 2 mmgr., puis quelques jours après, à 1 mmgr.: l'amélioration du tremblement et de l'hypersialorrhée reste manifeste, seul persiste à cette époque un état légèrement figé. La malade réclame de la génoscopolamine.

OBSERVATION IX

Service de M. le Professeur agrégé DUMAS).

RÉSUMÉ. — *Syndrome parkinsonien post-encéphalitique typique. l'hyoscine et la Bellafoline diminuèrent le tremblement mais furent sans action sur la rigidité. Cette dernière fut nettement diminuée par la génoscopolamine, mais le tremblement ne fut pas modifié.*

Mlle Ro... Car..., 23 ans. Père et mère morts de bacilllose. Rien à signaler dans les antécédents collatéraux. La malade semble avoir joui d'une bonne santé durant toute son enfance ; elle fut réglée à treize ans.

En 1920, la malade fit une « grippe » à localisation pulmonaire (?) la température fut élevée, il y eut une hypersomnie marquée, mais pas de diplopie. Cet épisode infectieux n'eut pas de séquelles immédiates.

En 1922, la malade se couche un soir, à huit heures, en bonne santé. Elle se réveille seulement 24 heures après, se plaignant de maux de tête atroces qu'elle soigna avec des cachets.

Depuis 1920, la malade se serait aperçue (environ six mois après sa grippe) que ses mains tremblaient légèrement ; elle trouvait de même que ses bras s'alourdisaient. « Ils me semblaient être en plomb », dit-elle. Elle se sentait très lasse et avait remarqué qu'elle « crachait beaucoup de salive ». Dès cette époque, elle dut s'arrêter de travailler.

En 1924, son état n'a fait qu'empirer, ses quatre membres lui semblent de plus en plus lourds, elle constate qu'ils deviennent raides, bien qu'elle puisse s'en servir avec encore assez d'habileté ; le tremblement, lui-même, s'est accentué.

A cette époque, elle rentre dans le service de M. le Docteur Bériel, où elle fut soignée par l'hyoscine (1/2

mmgr., puis 1 mmgr.) ; la malade voit son état s'améliorer, seule la rigidité n'est pas influencée.

Actuellement, la malade se trouve à l'hospice du Peron, où nous l'examinons pour la première fois le 23 juillet 1927.

La physionomie de la malade est bien caractéristique : inexpressive, les yeux sont larmoyants et l'allure générale est complètement figée. La tête est légèrement inclinée sur le tronc, la salivation est abondante.

Dans la station debout, le tronc est légèrement fléchi en avant. Les bras sont collés au corps, les avants-bras sont en flexion.

Lorsqu'on fait marcher la malade, les pas sont de petite dimension et hésitants. Perte complète des mouvements automatiques et associés. Les mouvements sont lents et semblent légèrement limités. La parole est légèrement troublée, la voie est unitonale mais non bredouillée.

L'examen de la motricité passive met facilement en évidence l'hypertonie. Le phénomène de la roue dentée est surtout net au membre supérieur droit.

Les mouvements actifs se font très lentement et sont légèrement limités dans leur étendue.

On note un tremblement assez net aux quatre membres. Celui-ci est intermittent et s'exagère légèrement dans les mouvements volontaires, ainsi que sous l'influence du froid et de l'émotion.

L'examen neurologique montre que les réflexes tendineux de la malade sont vifs, surtout les réflexes rotuliens.

Les réflexes cutanés sont normaux. On ne note pas de signes de lésion pyramidale.

Les troubles vaso-moteurs consistent en salivation abondante et en sudation légèrement exagérée. Pas de troubles pupillaires.

Le 24 juillet, on institue un traitement par la génoscopamine à la dose de 3 mmgr. en granules. La malade

n'accuse aucun phénomène d'intolérance et l'amélioration de la rigidité apparaît rapidement. Les mouvements se font plus facilement et ont repris leur amplitude normale. Le signe de la roue dentée devient difficile à percevoir au membre supérieur droit.

Par contre, le tremblement n'a pas été influencé.

La malade, qui était soignée auparavant par l'hyoscine et la bellafoline, n'avait obtenu aucune diminution de la rigidité, seul le tremblement avait été heureusement influencé.

OBSERVATION X

(Service de M. le Professeur Agrégé DUMAS)

RÉSUMÉ. — *Syndrome parkinsonien. Etat de torsion. Renversement du tronc en avant dans la station debout et la station assise. Méïopragie des muscles dorsaux et lombaires. Intellectualité affaiblie notablement. Amélioration évidente du tremblement et de l'attitude vicieuse par le traitement à la génoscopamine. Malade précédemment amélioré par l'hyoscine.*

Don..., 22 ans. Le malade vient du Service de M. le Professeur Agrégé Froment (1). Rien à noter dans les antécédents héréditaires.

Une sœur morte de tuberculose pulmonaire.

Rougeole à 4 ans; depuis plus rien jusqu'en 1920, date à laquelle le malade a été atteint d'une grippe qui a duré trois mois.

En 1921, le malade dit avoir eu l'encéphalite épidémique. Pendant les premiers mois de cette même année, le malade a eu des périodes de sommeil diurne, alternant avec de l'insomnie nocturne. Puis, les mois suivants, le

(1) Cette observation a déjà été publiée dans la thèse de M. JUILLARD (*Thèse de Lyon 1926*). Nous l'avons reprise et continuée.

malade somnole continuellement, la nuit comme le jour. Il s'endort partout, et ne peut plus travailler, sans éprouver ce besoin irrésistible de sommeil.

En 1922, la somnolence disparaît, mais le malade éprouve de la raideur au niveau du bras droit, lequel est collé contre le corps et s'en écarte difficilement.

Quelque temps après, la jambe droite se prend à son tour, devient raide, le malade la traîne en marchant comme si, disait-il, on l'obligeait à se mouvoir en traînant un poids. Cependant la force musculaire est conservée, et le malade ne souffre pas. A ce moment, le malade n'a pas eu de tremblement : celui-ci n'a apparu que plus tard, en 1923. Le malade rapporte l'apparition de ce tremblement à une émotion qui l'aurait beaucoup éprouvé à cette époque. D'abord intermittent, ne se manifestant que par instants à l'occasion d'une contrariété, ou d'un mouvement de colère, ce tremblement s'installe progressivement, et devient permanent, en l'espace de deux mois.

C'est un tremblement limité à la main droite, disparaissant avec les mouvements volontaires, mais empêchant tout travail minutieux. Le malade, qui apprenait le métier de typographe, est obligé de l'abandonner.

En même temps apparaît un changement notable dans la voix, les mots sont mal articulés, et le timbre devient monotone.

C'est également à cette époque que le malade commence à se fléchir en marchant. Ses parents et son entourage lui faisaient de constantes remarques à ce sujet, mais le malade, malgré un effort de volonté continu, ne peut se maintenir dans la position verticale que quelques secondes. Progressivement il se fléchit, et courbé en deux, la face regardant le sol, il rappelle l'attitude dite du « saut de mouton ».

Jusqu'à son entrée dans le service, le malade passe

dans plusieurs établissements d'incurables sans retirer aucun bénéfice des différents traitements institués. Après un séjour à l'Asile du Perron il entre à l'Hôtel-Dieu dans le Service du Professeur FROMENT.

Là, le malade fut soigné à l'hyoscine et fit l'objet d'une observation publiée dans la thèse de M. JULLIARD sur l'action dynamogénique de l'hyoscine. Celle-ci eut pour effet de le rendre plus souple et de lui permettre de se redresser assez nettement.

Du service de M. le Professeur FROMENT, le malade revient au Perron. Il est porteur d'un appareil de prothèse qui, en le redressant et en le soutenant, déraide notablement ses bras et ses jambes.

A son entrée dans le service, le malade ne paraît pas figé dans une attitude donnée, mais il semble avoir une grande difficulté à se maintenir dans la position verticale.

Lorsque le malade s'assied il le fait à peu près correctement, et se maintient normalement pendant quelques secondes, puis la jambe gauche se met lentement en extension pendant que le bras du même côté se porte en arrière, en exécutant un mouvement de balancier.

Le membre inférieur droit se maintient dans la position initiale, tandis que la main gauche se colle en tremblant contre le siège sur lequel le malade est assis. Pendant ce temps, la tête se fléchit fortement en avant, et le tronc se met en flexion latérale droite. La volonté peut interrompre pendant quelques secondes ces différents mouvements, qui bientôt se reproduisent dans le même sens.

La position assise sur le coin d'une table, le bras droit écarté, servant de soutien au tronc, soulage beaucoup le malade, bien que le bras gauche reprenne son perpétuel mouvement. La main droite reposant sur la table

par son bord cubital présente un tremblement menu, avec un mouvement de va-et-vient du pouce sur l'index.

Dans son lit, le malade se couche en chien-de-fusil, le tremblement persiste quelques minutes, diminue, disparaît et le malade s'endort.

Dans la position debout, lorsque le malade ne porte pas son appareil de prothèse, il peut par un grand effort de volonté, se mettre dans la position verticale, mais petit à petit, au bout de quelques secondes, on le voit s'incliner en avant de 45 degrés. Il reste dans cette position jusqu'à ce qu'un nouvel effort de volonté le redresse. Ces efforts de volonté doivent être sollicités, car le malade reste absolument indifférent à la correction de son attitude vicieuse.

L'attitude en flexion se corrige complètement dans l'attitude du serment.

La marche se fait en attitude nettement fléchie, tandis que la course est rapide et normale.

La préhension d'un objet se fait avec une certaine hésitation; il en est de même de l'écriture qui est difficile et formée de petits caractères.

Examen neurologique et viscéral. — On ne note pas de contracture, les membres sont souples, les réflexes tendineux sont un peu vifs, aux membres inférieurs. Pas de trépidation épileptoïde, pas de clonus de la rotule, pas de Babinski.

La sensibilité est conservée partout et à tous les modes.

Les pupilles réagissent bien à la lumière et à l'accommodation. Tous les autres appareils sont normaux : ni sucre, ni albumine dans les urines.

Pendant la marche les mouvements automatiques et associés font complètement défaut. Les pas sont de petite dimension et le malade salue à chaque pas.

Depuis son entrée à l'hospice du Perron, le malade est traité à l'hyoscine (1/2 mmgr. en injection); celle-ci a pour effet de le rendre plus souple et de le redresser en grande partie.

On propose alors au malade d'essayer la gènescopo-lamine; le malade, qui se trouve bien de l'hyoscine, refuse catégoriquement pendant longtemps.

Finalement le malade se décida à prendre le médicament. On lui donna alors 2 mmgr. le matin (4 granules) et 1 mmgr. le soir. Cette dose a toujours été bien supportée.

Le malade est surpris de l'action du médicament qui, dit-il, « me rend plus souple et me fatigue moins que l'hyoscine ». Cependant le malade n'abandonne pas cette dernière, mais il en espace de plus en plus les injections. Il trouve que celles-ci agissent plus rapidement, et lui permettent de placer plus facilement son appareil orthopédique.

Cette sensation purement subjective du malade correspond en effet à une amélioration objective considérable de la rigidité. Nous l'avons nettement observée dans les périodes intercalaires aux injections d'hyoscine que le malade reçoit une fois par semaine environ. Dans la position debout, lorsque le malade ne porte pas son appareil de prothèse, il se maintient bien plus longtemps dans la position verticale avec un effort de volonté bien moindre qu'avant le traitement. D'autre part, lorsqu'il reprend son attitude vicieuse d'inclinaison en avant, celle-ci ne se fait plus à 45°, mais à environ 30°.

Le tremblement de la main droite est sensiblement atténué.

Lorsque le malade s'assied, la flexion en avant de la tête et la flexion latérale du tronc sont bien moins nettes et très diminuées.

OBSERVATION XI

(Service de M. le Professeur Agrégé DUMAS)

RÉSUMÉ. — *Syndrome parkinsonien post-encéphalitique avancé, traité sans succès par l'hyoscine puis la bellafoline, amélioré par la génoscopamine.*

Mlle Jou... Ad..., 19 ans. Née avant terme, au septième mois de la vie intra-utérine, elle fut élevée en couveuse.

Rien à signaler dans les antécédents héréditaires et collatéraux. Abandonnée par ses parents, elle fut recueillie à l'orphelinat de la Croix-Rousse; elle s'y montra de santé très fragile.

En 1920, la malade présenta une encéphalite aiguë très nette et fut soignée dans le service de M. le Professeur Mouriquand. Cette encéphalite fut caractérisée par des céphalées très vives, accompagnées de douleurs dans la nuque, par une température élevée, par un état de torpeur accentué et des troubles oculaires signés par la diplopie qu'elle accusa à cette époque.

Au sortir de cet épisode aigu, la malade fit un séjour à l'hôpital Saint-Eugénie, puis fut envoyée en convalescence à la campagne.

La malade se porta relativement bien jusqu'en 1923, date à laquelle apparut le tremblement.

Celui-ci débuta par la main gauche, puis le bras gauche, assez vite il gagna le membre inférieur gauche et le côté droit fut atteint assez rapidement.

La rigidité a suivi de peu le tremblement, elle paraît avoir été généralisée d'emblée.

Tous les symptômes augmentant progressivement la malade entre à l'hospice du Perron en 1925.

Depuis son entrée, malgré les traitements institués, l'état de la malade n'a fait que s'aggraver au point qu'elle dut rester alitée.

Seule l'hyoscine semble l'avoir améliorée temporairement puisqu'en janvier 1926 la malade a pu se lever et marcher. Mais cette amélioration ne fut que transitoire et la malade dut se résigner à rester au lit définitivement en février 1926, l'hyoscine ne l'améliorant plus du tout.

Traitée par la bellafoline du 2 au 16 mars 1926 (voir thèse de Bourgeot, Lyon, 1926), l'état de la malade resta stationnaire.

En janvier 1927, la malade fit un épisode grippal qui n'eut aucune influence sur les symptômes de la maladie.

Le 4 avril 1927, nous examinons pour la première fois la malade.

Celle-ci est alitée, le faciès est figé, inexpressif, la tête est animée d'un tremblement menu, assez lent, qui existe aussi au niveau de la langue et de la mâchoire. La bouche reste continuellement ouverte et laisse couler une salive abondante. Seul le regard est vivant et expressif dans cette physionomie amimique.

On note une déformation du maxillaire supérieur, qui serait apparue après l'encéphalite aiguë.

Le tremblement existe aux quatre membres, plus marqué au membre supérieur gauche, il est nettement exagéré par les mouvements volontaires et l'émotion. Il existe un léger tremblement rythmique du pouce et de l'index.

On note encore un tremblement léger des paupières supérieures dans l'occlusion des yeux.

Les mouvements des membres supérieurs sont très lents et très limités. La malade ne peut ni se laver, ni manger seule, la mastication est difficile. La force musculaire est considérablement diminuée.

Aux membres inférieurs, l'impotence fonctionnelle est à peu près complète, la malade ne peut détacher que difficilement le talon du plan du lit. Ce mouvement exagère beaucoup le tremblement du membre inférieur.

La rigidité est facile à mettre objectivement en évidence, elle est généralisée, le cou est particulièrement raide. Le signe de la roue dentée est très net aux quatre membres.

La parole est extrêmement troublée, elle est bredouillée et lente, la voix est unitonale, aussi est-il difficile de comprendre les réponses de la malade.

La malade est incapable de se tenir debout.

L'examen neurologique montre tous les réflexes tendineux très vifs.

Aucun trouble de la sensibilité objective et subjective.

Les pupilles sont normales et réagissent bien.

Pas de troubles trophiques, ni de troubles d'ordre vaso-moteur. Pas de signe net de lésion pyramidale, tout au plus existe-t-il une trépidation épileptoïde douteuse à gauche.

Le 7 avril 1927, on commence le traitement par la génoscopolamine à la dose de 0 gr. 003 mmgr. répartie en 6 granules : deux le matin, deux à midi, deux le soir.

A partir du 20 juin, on donne 3 granules seulement : deux le matin, une le soir, soit 0 gr. 0015 mmgr. par jour.

Au début du traitement, la malade semble avoir mal supporté le médicament pendant 8 jours. Elle présentait un état ébrieux, de la rougeur de la face, une pupille en mydriase et une sensation de sécheresse de la bouche, puis ces phénomènes cessèrent et le médicament fut dès lors remarquablement bien toléré.

En même temps, on constate une amélioration de la malade.

L'hypersialorrhée a notablement diminuée, ainsi que le tremblement qui est presque inexistant au repos. Les mouvements se font plus amplement et plus facilement. La malade qui était absolument incapable de s'alimenter seule essaye de le faire.

Cette amélioration progressive apparut dès le troisième jour du traitement et ne rétrocéda pas.

Le 10 juillet, la malade s'amaigrissant et les résultats obtenus par la génoscopolamine restant stationnaires, on cesse la médication.

Le 10 août, l'état de la malade s'aggravant on reprend le traitement à la dose de 0,0015 (3 granules), puis de 0 gr. 002 (4 granules). Le médicament est très bien supporté et la malade s'améliore comme lors du premier traitement.

OBSERVATION XII

(Service de M. le Professeur LÉPINE)

RÉSUMÉ. — *Syndrome parkinsonien post-encéphalitique typique à prédominance droite. Etat figé. Tremblement. Hypersialorrhée. Amélioration par la génoscopolamine.*

Mme Pec... Cha..., 39 ans. Père mort des suites d'une pleurésie, mère morte d'une maladie infectieuse de nature indéterminée. Une sœur morte de phtisie galopante, un frère tué à la guerre, un autre mort de méningite. Six frères et sœurs vivants, en bonne santé. Un seul, alcoolique invétéré, a fait du « délirium trémens ».

Rien à signaler dans l'enfance de la malade.

Mariée à 18 ans, elle eut trois grossesses, dont une fausse-couche. Aucun enfant vivant.

Son mari est en bonne santé.

Il y a 5 ans, la malade fit une encéphalite nette. Elle eut à ce moment une fièvre élevée, de la diplopie et des périodes d'hypersomnie entrecoupées de périodes d'insomnie.

Remise de cet épisode aigu, elle s'aperçut qu'elle devenait raide. Cette rigidité ne fit que s'accroître, si bien qu'en mai 1926 elle dut cesser ses occupations et se décida alors à rentrer dans le service de M. le Professeur LÉPINE.

Elle resta dans le service du 10 mai au 29 août 1926 et fut traitée par injections intra-veineuses d'urotropine, puis par l'hyoscyamine, sans bénéficier d'une amélioration notable. Finalement après avoir tenté un traitement par autosérothérapie intrarachidienne, la malade rentre chez elle où elle continue le traitement à l'hyoscyamine. Depuis elle revient assez régulièrement à la consultation de M. le Professeur LÉPINE et suit alors un traitement à l'hyoscine (1 mmgr. par jour).

Le 7 novembre 1927, la malade se présente à nouveau à la consultation neurologique.

Son aspect est très caractéristique. La malade est absolument figée. Le masque est impassible et inexpressif. La tête est inclinée sur le tronc. Le tronc lui-même est légèrement penché en avant. Les bras sont collés au corps et les avant-bras sont en demi-flexion.

La marche se fait lentement et à petits pas, elle est relativement peu troublée. Les mouvements associés font défaut.

Les mouvements passifs sont limités, surtout du côté droit, par une hypertonie très nette et l'on perçoit facilement le signe de la roue dentée.

Les mouvements actifs se font très lentement.

On note un tremblement aux quatre membres, mais beaucoup plus net à droite.

Pas de troubles de la sensibilité objective. La malade se plaint d'insomnies rebelles et de céphalées violentes.

Pas de troubles trophiques.

On note une légère hypersialorrhée.

Les réflexes tendineux sont tous vifs.

Pas de signes de lésion du faisceau pyramidal.

Les réflexes cutanés sont normaux.

Les pupilles réagissent aux deux modes. Pas de troubles oculaires.

On institue alors un traitement à la génoscopolamine. On débute par XL gouttes de la solution à 1,5 pour 1000

(soit 2 mmgr. par jour) tous les deux jours. La malade s'est trouvée nettement moins raide le jour de l'ingestion.

On augmente alors la dose qui est portée à LX gouttes (3 mmgr.) en trois fois pendant deux jours, un jour de repos et ainsi de suite. La malade continue à s'améliorer et cette amélioration subjective de la rigidité est constatée nettement le 14 novembre, lorsque la malade se présente à la consultation. La malade n'a jamais accusé de signes d'intolérance au médicament.

OBSERVATION XIII

(Service de M. le Professeur Agrégé DUMAS)

RÉSUMÉ. — *Syndrome parkinsonien post-encéphalitique, état figé, tremblement, hypersialorrhée. Grande amélioration par la génoscopolamine. Augmentation de la force musculaire (courbe dynamométrique).*

M. Cha... P..., 19 ans, cultivateur. Parents en bonne santé. Le malade s'est bien porté jusqu'en 1918, date à laquelle il fit une encéphalite aiguë nettement caractérisée.

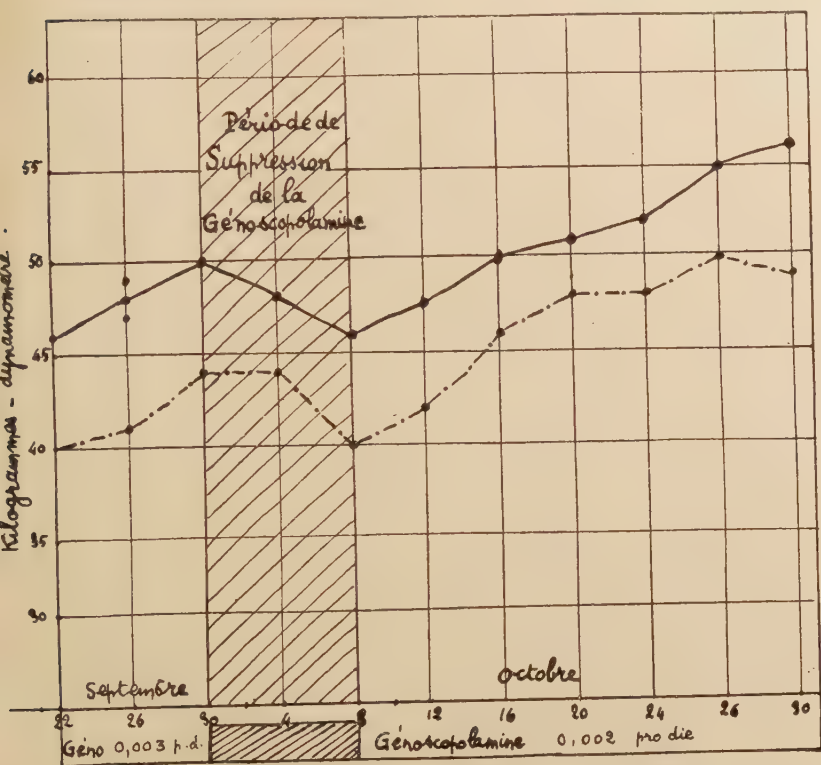
Cet épisode aigu dura une quinzaine de jours pendant lesquels le malade présenta une température élevée, du délire, de la diplopie. Ce délire et cette agitation furent coupés de périodes de somnolence marquée.

Guéri, il reprend ses occupations dans la ferme où il était employé, mais il éprouve une sensation de faiblesse des jambes qui ne fit qu'augmenter. Peu à peu il s'aperçoit qu'il a une démarche particulière et son entourage lui fait remarquer qu'il devient raide.

En 1925, il se décide alors à se rendre à la consultation du Docteur Bériel. Ce dernier le fit alors rentrer dans son service. Après un séjour à l'hôpital Saint-Pothin, il entre

le 15 mai 1926, dans le service de M. le Professeur Agrégé DUMAS, à l'hospice du Perron.

Le 25 février 1927, nous examinons le malade pour la première fois.



Observation XIII (Service de M. le Professeur agrégé Dumas)
 Trace dynamométrique | main droite ————
 | main gauche - - - - - J. LADOS TR. Lyon 1927

Le faciès est légèrement figé et peu expressif, la tête est légèrement inclinée en avant. La bouche est entr'ouverte, la langue projetée en avant entre les arcades dentaires, la salivation est abondante. Le tronc est légèrement fléchi en avant, les bras sont raides et les avant-bras demi-fléchis.

Le malade marche avec une canne à petits pas très courts, avec un aspect absolument soudé de tout le corps.

La perte des mouvements automatiques et associés est complète.

Le malade, qui marche difficilement, peu courir avec plus d'aisance; il le fait à petits pas pressés et saccadés sur la pointe des pieds.

Les mouvements sont lents et un peu limités.

La parole est légèrement troublée, la voix est unitonale et très basse.

A l'examen neurologique, l'hypertonie est facilement mise en évidence aux quatre membres au niveau desquels on retrouve très nettement le signe de la roue dentée.

On note un léger tremblement aux membres supérieurs. Ce tremblement est intermittent et nettement influencé par le froid et l'émotion.

Aux membres inférieurs, il y a des deux côtés un mouvement de pédale, inconstant, de rythme régulier, d'amplitude modérée et de fréquence moyenne.

Les réflexes tendineux sont tous vifs.

Les réflexes cutanés sont normaux.

Aucun trouble de la sensibilité subjective et objective.

Les troubles vaso-moteurs sont constitués par des bouffées de chaleur, survenant sans raison, suivies de sueurs froides et par de l'hypersialorrhée.

Les pupilles sont égales, régulières et réagissent aux deux modes.

Pas de troubles oculaires.

Pas de signes pyramidaux.

Le 26 février, on commence le traitement à la génoscopamine. On donne journellement 3 milligrammes en 6 granules.

Aucun signe d'intolérance. L'amélioration se fait rapidement sentir, le malade se sent lui-même plus souple, le tremblement a beaucoup diminué et l'hypersialorrhée a presque cessé.

Le 15 mars, on diminue la dose de génoscopolamine, on ne donne plus que 2 milligrammes.

L'amélioration persiste et s'accroît, les mouvements automatiques et associés commencent à réapparaître dans la marche, l'hypertonie et le tremblement ont beaucoup diminué. Le malade ne présente plus d'hyper-sialorrhée.

Au mois de septembre, ayant recherché sur la malade de l'observation IV l'action de la génoscopolamine sur la force musculaire, nous avons entrepris cette même étude sur ce malade. Dans ce but, après avoir supprimé la génoscopolamine du 14 au 22 septembre, nous avons noté les variations de la force musculaire chez notre malade, du 22 septembre au 30 octobre. La courbe ci-jointe accuse nettement une augmentation de la force musculaire.

OBSERVATION XIV

(Service de M. le Docteur BÉRIEL)

RÉSUMÉ. — *Syndrome parkinsonien post-encéphalitique. Tremblement et rigidité très marqués, malade améliorée temporairement par l'hyoscine. La bellafoline et le datura ne donnèrent aucun résultat. Diminution très nette du tremblement et de la rigidité par la génoscopolamine.*

Mme Gui... Ro..., 49 ans, tisseuse. Mère bien portante, père mort d'une attaque.

Une sœur morte à l'âge de 10 ans, une autre à 2 mois. Une sœur et un frère bien portants.

Pas de maladie avant 1921.

A cette époque, la malade fit une encéphalite nettement caractérisée : température élevée, agitation, périodes d'hypersomnie entrecoupées de périodes d'insomnie. Cet épisode infectieux dura environ trois semaines.

Après une convalescence qui dura six mois, la malade reprit son travail.

Pendant trois ans, la malade resta en bonne santé.

En 1924, elle fit un épisode grippal avec douleurs musculaires. C'est à cette époque que, pour la première fois, la malade remarqua que ses mains tremblaient.

Ce tremblement ne faisant qu'augmenter, la malade dut cesser son travail et entrer à l'hôpital de Bourgoin.

Il y a un an elle serait venue à la consultation de M. le Professeur LÉPINE à l'Hôtel-Dieu. Puis, le 3 mai 1926, elle rentre dans le service de M. le Docteur BÉRIEL.

Nous examinons la malade pour la première fois le 7 février 1927.

Le faciès de la malade est caractéristique. Le masque est inexpressif, le regard lui-même est fixe.

La tête est constamment animée d'un tremblement menu, très accentué, au niveau de la mâchoire inférieure, qui exécute un mouvement continu de mâchonnement.

La raideur est très marquée au niveau du cou, la malade est obligée d'exécuter un demi-tour d'une seule pièce lorsqu'elle veut regarder à droite ou à gauche.

Dans la station debout, la tête est inclinée sur le tronc, celui-ci est penché en avant, les avant-bras sont demi-fléchis.

La marche se fait à petits pas et ne s'accompagne d'aucun des mouvements automatiques et associés.

On note une légère rétropulsion spontanée.

L'examen de la motricité passive fait constater l'existence d'une hypertonie marquée, surtout aux membres supérieurs. Le signe de la route dentée y est facilement perçu.

Les mouvements actifs des membres supérieurs sont limités dans leur amplitude et se font aux quatre membres avec une extrême lenteur.

La parole est peu altérée, elle est lente, légèrement monotone.

Le tremblement est très marqué aux quatre membres, surtout aux membres supérieurs. Il ne cesse pas pendant l'exécution des mouvements et s'accroît lorsqu'on interroge la malade.

Celle-ci est absolument incapable de manger seule et ne peut se livrer à aucun travail manuel.

On ne note pas de troubles oculaires. Les pupilles sont égales, régulières et réagissent à la lumière et à l'accommodation.

Pas de troubles trophiques ni vaso-moteurs. Légère hypersialorrhée.

La sensibilité subjective et objective est intacte.

Les réflexes tendineux sont vifs.

Aucun signe de lésion de la voie pyramidale.

Depuis son entrée dans le service, la malade a été traitée par l'hyoscine. Elle accusa une amélioration sensible les premiers jours du traitement, puis après une période stationnaire, l'amélioration rétrocéda.

Traitée ensuite par la Bellafoline elle n'en retira aucun bénéfice. Le datura ne semble pas avoir donné de meilleur résultat.

La malade est alors traitée à la génoscopolamine à la dose de 3 mmgr. (6 granules) par jour. Etat légèrement ébrié à la première prise du médicament.

Revue trois jours après le début du traitement, la malade nous dit se sentir moins raide. Ses membres lui semblent plus légers. D'autre part, le tremblement a beaucoup diminué.

Le traitement est continué, on donne alors seulement 4 granules, soit 2 mmgr.

Au bout de quinze jours de traitement, la malade est très améliorée. Elle se réjouit des résultats obtenus et nous remercie d'être arrivés à lui permettre de manger seule et de tricoter.

OBSERVATION XV

(Service de M. le Professeur Agrégé ROUQUIER,

Hôpital militaire Desgenettes)

RÉSUMÉ. — *Syndrome parkinsonien post-encéphalitique à prédominance gauche. Amélioré par la génoscopolamine.*

Moh... All..., 28 ans, tirailleur marocain.

Rien à signaler dans les antécédents héréditaires et collatéraux du malade.

Pas d'éthylisme, ni de syphilis.

Malade marié ayant un enfant en bonne santé.

Il y a six mois, le malade qui n'avait présenté aucun trouble de la série encéphalitique (pas d'hypersomnie diurne, pas de diplopie) vit peu à peu son membre inférieur gauche s'alourdir et le gêner pendant la marche.

Rapidement, ces troubles apparurent au bras gauche qui, quelque temps après, se mit à trembler. Il entre dans le service le 11 avril 1927.

Le faciès du malade est très peu figé et n'est pas caractéristique. Dans la station debout, le tronc est légèrement incliné en avant, les avant-bras légèrement en flexion, surtout l'avant-bras gauche.

La marche se fait lentement, d'une seule pièce, les pas sont de dimension normale, mais ils sont saccadés et la jambe gauche semble traîner légèrement.

L'étude des mouvements passifs révèle une hypertonie surtout accentuée aux membres gauches et de ce côté le signe de la roue dentée, le signe du poignet figé sont nettement perçus. Le réflexe de posture du jambier antérieur est très exagéré à gauche. De plus les mouvements passifs sont bridés légèrement du côté gauche.

Les mouvements actifs se font très lentement.

La force musculaire est conservée.

Les réflexes tendineux sont tous vifs et semblent brisés du côté gauche par la rigidité.

On ne note pas de signes de lésion de la voie motrice principale.

Les pupilles sont égales, régulières et réagissent bien aux deux modes.

Pas de troubles oculaires.

Les réflexes cutanés sont normaux.

L'hyperexcitabilité idio-musculaire est rendue évidente au niveau de la fesse gauche par le signe de la fesse.

La sensibilité subjective et objective est intacte.

Pas de troubles trophiques, ni de troubles vaso-moteurs.

Au niveau du membre supérieur gauche on note un léger tremblement qu'exagèrent l'effort musculaire et l'émotion.

Le malade est alors soumis au traitement par la génoscopolamine. On lui fait chaque matin 0 gr. 002 de génoscopolamine en injection sous-cutanée. Les premières injections sont bien supportées, le malade accuse seulement peu après l'injection un état légèrement ébrié.

En même temps, il se sent moins raide, son membre inférieur lui paraît moins lourd.

Le tremblement du membre supérieur gauche a presque disparu.

On interrompt les injections et on donne au malade six granules de génoscopolamine, soit 3 mmgr.

L'amélioration persiste.

OBSERVATION XVI

(Service de M. le Professeur Agrégé ROUQUIER,

Hôpital militaire Desgenettes)

RÉSUMÉ. — *Syndrome parkinsonien post-encéphalitique à prédominance droite, état figé, bradikynésie, bradipsychie. Amélioration très nette par la génoscopolamine.*

Rou..., 27 ans, gendarme. Le malade entre dans le Service le 9 janvier 1927, il vient de l'hôpital militaire de Grenoble.

Père bien portant, mère morte d'affection pulmonaire.
Pas de syphilis, ni d'éthylisme.

Le malade s'est toujours bien porté jusqu'en 1924, date à laquelle il fit une encéphalite caractérisée par une céphalée violente, de la diplopie et un état de torpeur assez accentué. Cette encéphalite dura 2 mois, pendant lesquels le malade fut soigné à l'hôpital militaire d'Ajaccio. Il en sort incomplètement remis et reprend tout de même son service. Il s'aperçoit alors que ses forces diminuent considérablement et qu'il est incapable de garder une attention soutenue très longtemps. En même temps il éprouve des troubles de la vue; il ne peut fixer longtemps certains objets, ni lire longtemps. La nuit il ne dort pas ou d'une façon discontinue. Malgré ces troubles il part en Syrie en avril 1926. Son état s'étant aggravé au mois de juillet, il entre à l'hôpital militaire d'Alep. A cette époque le symptôme dominant est une asthénie progressive, le malade trouvait que ses jambes s'alourdissaient et qu'il devenait maladroit de son bras droit. Il éprouvait en même temps une sensation de vide dans la tête qui l'inquiétait.

Successivement il fut soigné dans les hôpitaux militaires de Beyrouth, de Marseille, de Grenoble pour enfin entrer à Desgenettes dans le service de M. le Professeur Agrégé Rouquier.

La démarche est hésitante, le malade est raide et les mouvements automatiques et associés ont complètement disparu à droite.

L'étude de la motricité passive montre une hypertonie très marquée aux quatre membres, mais beaucoup plus du côté droit.

L'hyperexcitabilité idio-musculaire est très nettement mise en évidence du côté droit par la recherche du

signe de la fesse qui se montre très positif. Les mouvements se font très lentement.

La station debout est normale. La force musculaire paraît conservée.

Les réflexes tendineux sont tous exagérés, mais plus à droite qu'à gauche.

On ne note pas de signe de lésion de la voie motrice principale. Par contre, on trouve de nombreux signes de la série extra-pyramidale : hypertonie, très nette à droite, le signe de la roue dentée est facilement perçu à droite, au bras et à la cuisse.

Le signe de la fesse est très net à droite.

Le réflexe tonique de posture du jambier antérieur se montre très exagéré à droite.

On ne note pas de tremblement.

Pas de troubles de la sensibilité objective ni subjective.

Le malade se sent très faible, marche avec difficulté et se sert maladroitement de ses bras, il dort mal. Ses troubles de la vue paraissent s'être atténués.

Le malade est devenu très frileux.

On ne note pas de troubles trophiques, et peu de troubles sympathiques : la tache vaso-motrice cherchée au niveau des fesses, persiste plus longtemps à droite.

Le malade parle lentement, sa voix est traînante, monotone. Il existe chez lui une bradipsychie assez nette.

Le 27 janvier 1927, on institue le traitement à la génoscopolamine à la dose de 0 gr. 001 en injection sous-cutanée le soir. Le malade supporte bien le médicament et dès le troisième jour du traitement il éprouve la sensation subjective de se trouver moins raide. En effet sa démarche est moins soudée. Le signe de la fesse devient de moins en moins net à droite. Le malade est moins asthénique.

Le 5 février, on arrête le traitement. A cette date, le signe de la fesse à droite a presque totalement disparu.

Le 10 février, on examine à nouveau le malade, celui-ci se sent redevenir raide et le signe de la fesse redevient plus net.

Le 20 février, le malade est retombé dans l'état où il se trouvait lors du début du traitement.

Aussi reprend-on la génoscopolamine à la dose de 0 gr. 001 mmgr. en injection sous-cutanée le soir, jusqu'au 13 février.

On constate une amélioration progressive très nette.

On augmente alors la dose du médicament : on donne 1 mmgr. le matin et 2 mmgr. le soir. Cette dose est très bien supportée.

Le 21 février, la dose est portée à 4 mmgr., dont 2 le matin et 2 le soir. Le médicament est toujours très bien toléré.

Le 24 février, on donne au malade 6 mmgr. dans la journée : 3 mmgr. le matin, 3 mmgr. le soir. Le malade se sent très souple, mais en même temps on note quelques symptômes qui font diminuer la dose : état ébrieux assez marqué, rougeur de la face, quelques hallucinations visuelles et de la sécheresse de la gorge. On donne alors dans la suite 0,001 mmgr. le matin en injection sous-cutanée. L'amélioration de la rigidité reste très nette, le malade se sent plus fort et sa démarche est devenue plus libre. En outre il ne présente plus de signes d'intolérance.

Conclusions

I. — L'action médicamenteuse absolument indéniable de la scopolamine est malheureusement souvent contrebalancée par une susceptibilité particulière du malade ou par l'accoutumance qui survient quelquefois assez vite.

II. — L'emploi de la scopolamine révèle à côté de son efficacité les méfaits d'une forte toxicité.

III. — La génoscopolamine est un amynoxyde de la scopolamine, elle est utilisée en thérapeutique sous forme de Bromhydrate.

IV. — La génoscopolamine de toxicité expérimentale deux cents fois moindre que la scopolamine, a l'avantage de se montrer généralement plus active que cette dernière et de ne pas provoquer d'accoutumance. Il n'est jamais nécessaire d'en augmenter la dose.

V. — L'étude de la génoscopolamine dont les états parkinsoniens post-encéphalitiques nous a conduit aux conclusions suivantes : La génoscopolamine

apporte des effets thérapeutiques vraiment remarquables sur :

1°. — L'état pénible de raideur dont se plaignent avant tout les parkinsoniens, état subjectif difficile à atteindre par tout autre médicament;

2°. — L'hypertonie musculaire dont la diminution est parfois considérable et va permettre aux malades de reprendre l'usage de leurs mouvements;

3°. — La sialorrhée, symptôme si pénible pour le malade;

4°. — Le tremblement dont la diminution est parfois telle que le malade peut se livrer à des travaux relativement minutieux;

5°. — La force musculaire qui est augmentée (nous avons constaté cette augmentation dans les deux cas où nous l'avons recherchée);

6°. — L'automatisme dont l'amélioration est, il est vrai, inconstante, mais très nette quand le syndrome parkinsonien est peu accentué.

VI. — La dose maxima usuelle est de 4 mmgr. par jour. Elle peut être facilement dépassée si le besoin s'en fait sentir.

VII. — Le meilleur mode d'administration consiste à fractionner les doses en deux prises et de façon inégale, la plus grande étant donnée le matin au réveil.

VIII. — Aux doses thérapeutiques employées, le bromhydrate de génoscopolamine s'est toujours montré dépourvu de toxicité.

Vu : LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
LE DOYEN, JEAN LEPINE
JEAN LEPINE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 24 Novembre 1927.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ.
GHEUSI.

Bibliographie

- ALQUIER. — Traitement médicamenteux de la maladie de Parkinson (*Thèse de Paris*, 1903).
- Parathyroïdes et maladie de Parkinson (*Presse Médicale*, 1910, page 413).
- Traitement de la maladie de Parkinson (*Revue Neurologique*, 1920, p. 87).
- ARTAULT DE VEVEZ. — Traitement de la paralysie agitante par les injections intramusculaires de sulfate de magnésie (*Bull. Société de Thérapeutique*, 1921, p. 269).
- AUGER. — L'évolution des syndromes parkinsoniens post-encéphalitiques (*Thèse Paris*, 1925).
- BABINSKI et JARKOWSKI. — Etude de la raideur musculaire dans un cas de syndrome parkinsonien post-encéphalitique (*Rev. Neurol.*, 1920, p. 564).
- BÉRIEL. — Le bilan de l'encéphalite épidémique (*Lyon Médical*, nov.-déc. 1921).
- Les suites de l'épidémie de 1919-1920 et les formes chroniques (*Journ. Méd. Lyon*, 20 juin 1922, p. 351).
- BELARMINO RODRIGUEY. — Traitement des syndromes parkinsoniens (*Rev. Neurol.*, n° 6, juin 1921).
- BENARD (René). — Traitement des formes aiguës et parkinsoniennes de l'encéphalite épidémique par les injections intraveineuses de salicylate de soude glucosé (*Annal. des Laborat. Clin.*, 1926, p. 129).

- BOURGUÈS et MARCANDIER. — A propos du traitement général de l'encéphalite léthargique (*Bull. général de thérapeutique*, 1920-1921).
- BOURGEOIS. — Les alcaloïdes totaux de la belladone dans les états parkinsoniens (*Thèse de Lyon*, 1926).
- BRISAUD. — Leçons cliniques sur les maladies du système nerveux.
- BUZZARD et J.-B. GREEFIEL. — Encéphalite léthargique, ses séquelles, son anatomie pathologique (Brain, vol. XLII, part. IV, janvier 1920).
- CASTERAN. — Pathogénie de la maladie de Parkinson (*Thèse de Paris*, 1908).
- CATOLA. — A propos de l'évolution et du pronostic du parkinsonisme post-encéphalitique (Congrès de neurologie, juin 1921, p. 695).
- CHEINISSE. — Le traitement de l'encéphalite léthargique (*Presse Médicale*, 1921).
- CHEYNET. — De l'hyoscine, quelques applications thérapeutiques (*Thèse de Lyon*, 1897-98, n° 98).
- CLAUDE. — Maladies du système nerveux (1923, Maloine, éd.).
- CRAMPON, MOREL et DUTHOIT. — Trois cas d'intoxication par l'hyosciamine (*Presse Médicale*, 1922, p. 1104).
- CUSHNY. — Précis de Pharmacologie et Thérapeutique, p. 335.
- Hyoscine et hyosciamine (*Journal of Pharmacologie aus Experimental Therapeutics*, 1921, p. 17).
- DANIÉLOPOLU. — Recherches sur le tonus des muscles volontaires (*Rev. Neurol.*, 1922).
- EDLEFSEN et ILLING. — Ueber die therapeutische Verwendung des hyoscinum hydro-chloricum und hydro-podicum (*Centr. f. d. Med. Wissench. Berl.* 1881).
- ERNST. — Contribution à l'étude clinique des syndromes parkinsoniens consécutifs à l'encéphalite dite léthargique (*Thèse Paris*, 1921).

- FABRE. — La constitution de la scopolamine, état actuel de la question (*Journal de Pharm. et de Chimie*, 1921, p. 336).
- FOIX. — Les lésions dans la maladie de Parkinson (*Rev. Neurol.*, 1921, p. 593).
- FOIX et THÉVENARD. — Les réflexes tendineux dans la maladie de Parkinson. Tonus d'action et tonus de posture (*Encéph.*, 1922, p. 528).
- Les réflexes de posture (*Rev. Neurol.*, 1923, p. 449).
- FOIX. — Le syndrome parkinsonien (*Conc. Médic.*, 1924, p. 1603).
- FROMENT et P. DELORE. — Comment l'hyoscine atténue-t-elle les troubles parkinsoniens (Nancy, XVIII^e Congrès français de médecine, 18 juillet 1925).
- J. FROMENT, P. DELORE et JUILLARD. — Action dynamogénique de l'hyoscine, courbes dynamométriques des Parkinsoniens en traitement (*Société de biologie de Lyon*, 21 décembre 1925).
- JUILLARD. — L'action dynamogénique de l'hyoscine (*Thèse Lyon*, 1926).
- E. JUSTER. — Les symptômes du début de la maladie de Parkinson essentielle ou post-encéphalitique et leur traitement (*Presse Médicale*, 30 avril 1927, n° 35, page 548).
- KREBS. — Disparition complète des mouvements involontaires rythmés par un traitement de gardénal et scopolamine associés (*Encéphale*, 1922, p. 482).
- J. LÉPINE. — Sur l'encéphalite parkinsonienne (*Journ. Méd. Lyon*, 20 oct. 1921, p. 1245).
- Diagnostic entre la maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens post-encéphalitiques (*Rev. Neurol.*, 1922, p. 406).
- J. LAFON. — Contribution à l'étude du traitement du syndrome parkinsonien post-encéphalitique par le bromhydrate de scopolamine (*Thèse Montpellier*, 1922).

- LAIGNEL-LAVASTINE et VALENCE. — Résultats d'un an de traitement des syndromes parkinsoniens par le datura stramonium (*Journ. de Méd. de Paris*, 19 juillet 1926).
- LAMBRET. — La suppression des douleurs post-opératoires par la génoscopolamine (Comm. à la *Soc. de Chirurgie*, 6 mars 1926, p. 282).
- LEMOINE (G.). — Résection des rameaux communicants lombaires pour syndrome parkinsonien encéphalitique (*Le Scalpel*, 7 août 1926).
- LHERMITTE et QUESNEL. — Effet des arsenicaux dans les contractures organiques et la maladie de Parkinson (*Rev. Neurol.*, 1919, p. 913).
- MAGALHAES LEMOS. — Action de la scopolamine sur le clonus et la réflectivité en général dans un cas de syndrome parkinsonien post-encéphalitique (*Rev. Neur.*, 1923, p. 424).
- MARIE (Pierre) et BOUTTIER. — Traitement des myoclonies et spécialement des myoclonies consécutives à l'encéphalite léthargique par le bromhydrate de cicutine (*Soc. Méd. des Hôp.*, 1921, p. 252).
- MEIGE. — Traitement de la maladie de Parkinson. In ROBIN, *Traité de Thérapeutique, système nerveux*, tome II, p. 262.
- MOORE. — Traitement de l'encéphalite. *The Journal of the Americ. Assoc.*, 1923, p. 849.
- NETTER. — Le traitement de l'encéphalite léthargique (*Bull. Acad. Méd.*, août 1920).
- PARKINSON. — Essai sur la paralysie tremblante, 1871. Traduit et annoté par Souques et Alajouanine, Paris, 1923, Masson, édit.
- PAULAN et BAGDASAR. — A propos du traitement du parkinsonisme (*Presse Méd.*, 7 sept. 1921).
- PIC et BONNAMOUR. — La phytothérapie (Paris, 1923, Baillière, édit.).
- Max et Michel POLONOVSKI. — Sur les aminoxydes du

- groupe tropane (Compte rendu Acad. des Sciences, 1925, p. 1755).
- Sur les aménoxydes des alcaloïdes (*Bulletin Soc. Chimie*, t. 39, 1926, p. 1147, t. 41, 1927, p. 1186, 1190, 1209. Comptes rendus Acad. des Sciences, 1927, p. 331; t. 185, 1927, p. 277).
- Sur une série de dérivés alcaloïdiques à toxicité atténuée (Comptes rendus de l'Académie des Sciences, t. 181, 1925, p. 887).
- MICHEL POLONOVSKI. — Sur les gènalcaloïdes (Comptes rendus de la *Société de Biologie*, t. 94, 1926, p. 145).
- M. POLONOVSKI, P. COMBEMALE et P. NAYRAC. — La gé-noscopolamine dans le traitement des états par-kinsoniens (Communic. Acad. Médec., avril 1926).
- RADOVICI et NICOLESCO. — L'action de l'atropine sur les mouvements involontaires de l'encéphalite épidé-mique (*Presse Médicale*, 1921, p. 83).
- REBATTU, DECHAUME, MOLLON et SÉDAILLAN. — La tein-ture de jusquiame et l'hyoscine dans la maladie de Parkinson. Influence sur le tremblement et le sommeil (*Lyon Médical*, 1922, n° 13).
- RIEDER. — Vermeidung der unsicherheit in der Wirkùng des skopolamin durch Kombination mit laudanon (*Théráp. Halmonastch.*, Berlin, 1921, p. 338).
- RODRIGUEZ. — Sur le traitement des syndromes par-kinsoniens par le cacodylate de soude (*Revue Neurol.*, 1921, p. 111).
- ROUSSY. — Les injections sous-cutanées de scopolamine dans la maladie de Parkinson (*Rev. Neurol.*, 1905, p. 644).
- ROUQUIER. — Cf. pour Symptomatologie. Précis de Sé-méiologie neuro-psychiatrique (Doin, édit. Pa-ris).
- L'hyperexcitabilité idio-musculaire et « le signe de la fesse », symptôme de perturbation unilaté-

- rale ou prédominant d'un côté (*Annales de Méd.*, oct. 1926, p. 362, et *Revue Neurol.*, n° 3, mars 1927).
- ROUSSY. — Présentation d'un parkinsonien traité depuis 5 ans par la scopolamine (*Revue Neurol.*, 1910, p. 389).
- SALOMONE. — Action de la scopolamine dans un cas de parkinsonisme post-encéphalitique avancé (*Art Méd.*, n° 32, p. 24).
- SCHALTENBRAND. — Existe-t-il une scopolaminomanie chez les parkinsoniens ? (*Medizinische Klinik.*, 1924, n° 6).
- SÉGLAS. — *Progrès médical*, 1889, p. 124 et 433.
- SOUQUES. — Rapport au Congrès de Neurologie de 1921.
- SOUQUES et MOUQUIN. — De l'inefficacité des traitements des syndromes parkinsoniens post-encéphalitiques par les injections intraveineuses de liquide céphalo-rachidien (*Revue Neurol.*, 1922, p. 1356).
- THOMAS. — Traitement de la rigidité parkinsonienne (*Presse Méd.*, 6 mai 1922).
- TIFFENEAU. — Sur l'hyosciamine et l'atropine (*Bull. de la Soc. de Thérapeut.*, 1921, p. 144).
- VERGER et HESNARD. — Recherches physio-pathologiques sur la bradikinsie post-encéphalitique (*Encéphale*, 1922, p. 490).
- VERGEZ-HONTA. — Effets hypnotiques et sédatifs de l'hyoscine (*Thèse Paris*, 1893-1894).
- VIBERT. — Précis de Toxicologie chimique et médico-légale.
- VINCENT et KREBS. — Myoclonie traitée et guérie par le luminal et la scopolamine (*Rev. Neur.*, p. 1377).
- WOOD. — Hydrobromate of hyoscine as a hypnotic insanity therapeutic. *Gaz. Detroit*, 1885. Hyoscine : its physiological and therapeutic action.
- WURTZ. — Dictionnaire de Chimie, 2^e supplément.

TABLE DES MATIERES

Introduction	9
<i>Chapitre Premier.</i> — Historique.	13
<i>Chapitre II.</i> — Symptômes et diagnostic du syndrome parkinsonien	17
<i>Chapitre III.</i> — Thérapeutique du syndrome parkinsonien post-encéphalitique par les agents physiques et les agents médicamenteux,	29
<i>Chapitre IV.</i> — Traitement par la Génoscopolamine.....	35
Observations.....	53
Conclusions	99
Bibliographie.....	103



IMP. BOSC FRÈRES & RIOU

° 42, QUAI GAILLETON •

° ° ° ° ° LYON ° ° ° ° °



